

Evaluación multidimensional de un programa de tratamiento ambulatorio intensivo de 12 meses para el trastorno por uso de sustancias. Experiencia en Argentina

Protocolo Unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales en formato virtual y grupal en Argentina: tres meses de seguimiento de un estudio piloto

Prueba de síndrome de respuesta a niacina anormal en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: reivindicando la vía oral

Depresión resistente al tratamiento en Argentina: resultados de un análisis longitudinal del estudio TRAL

Uso simultáneo de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo en mujeres que reciben psicofármacos. De la teoría a la práctica de la salud integral

¿Apatía o embotamiento emocional por ISRS? Una revisión de la literatura

Psicosis tardías y fenocopias

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Tercera Parte: Manejo de los Trastornos Bipolares en el contexto de situaciones especiales



REDACCIÓN



Director Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores Santiago Levín (Universidad de Buenos Aires).
Martín Nemirovsky (Proyecto Suma).
Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Bs.As.).

Directores asociados **América Latina:** Cora Luguercho (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina).

Europa: Dominique Wintrebert (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia), Martín Reca (Association Psychanalytique de France, Francia), Eduardo Mahieu (Cercle d'études psychiatriques Henri Ey, Francia), Federico Ossola (Hôpital Psychiatrique Paul Guiraud, Francia).

EE. UU. y Canadá: Daniel Vigo. (University of British Columbia, Canadá).

Comité científico **Argentina:** Lila Almirón (Universidad Nacional de Corrientes); Marcelo Cetkovich Bakmas (Universidad Favaloro); Jorge Nazar (Universidad Nacional de Cuyo); Jorge Pellegrini (Universidad de La Punta); Lía Ricón (Universidad de Buenos Aires); Sergio Rojtenberg (Instituto Universitario de Salud Mental); Analía Ravenna (Universidad Nacional de Rosario); Eduardo Rodríguez Echandía (Universidad Nacional de Cuyo); Alberto Sassatelli (Universidad Nacional de Córdoba); Carlos Solomonoff (Consultor independiente); Manuel Suárez Richards (Universidad Nacional de La Plata); Miguel Ángel Vera (Universidad Nacional del Comahue); Hugo Vezzetti (Universidad de Buenos Aires). **Bélgica:** Julien Mendlewicz (Universidad Libre de Bruselas). **Brasil:** Joao Mari (Consultor independiente); **Colombia:** Rodrigo Noel Córdoba (Universidad del Rosario). **Chile:** Andrés Heerlein (Universidad del Desarrollo); Fernando Lolas Stepke (Universidad de Chile). **España:** Rafael Huertas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas); Valentín Baremblit (Centre d'atenció, docència i investigació en Salut Mental). **Francia:** Thierry Tremine (Consultor independiente); Bernard Odier (Fédération Française de Psychiatrie). **Italia:** Franco Rotelli (Centro de Estudios e Investigación sobre Salud Mental). **México:** Sergio Villaseñor Bayardo (Universidad de Guadalajara). **Perú:** Renato Alarcón (Universidad Cayetano Heredia). **Reino Unido:** Germán Berrios (Universidad de Cambridge). **Suecia:** Lenal Jacobsson (Umeå University). **Suiza:** Nelson Feldman (Hospital

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría es una publicación de periodicidad trimestral (enero-marzo/abril-junio/julio-septiembre y octubre-diciembre). Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2023). 34(161): 6-116. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0



Coordinación de edición Carolina Pangas - edicion@polemos.com.ar

Diseño y diagramación D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com - www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com

Imágenes de tapa: Viejas cadenas metálicas oxidadas- Foto creada por wirestock - www.freepik.es

REDACCIÓN

Comité científico

Universitario de Ginebra). **Uruguay:** Humberto Casarotti (Universidad Católica); Álvaro Lista (MacGill University). **Venezuela:** Carlos Rojas Malpica (Universidad de Carabobo).

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital “José T. Borda”), **Juan Costa** (Hospital de Niños “R. Gutiérrez”), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina). Daniel Abadi (Proyecto Suma, Buenos Aires, Argentina); Adriana Bulacia (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Julián Bustin (Universidad Favaloro, Argentina); José Capece (Consultor independiente, Argentina); Pablo Coronel (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Sebastián Cukier (Consultor independiente, Argentina); Irene Elenitza (Consultora independiente, Argentina); Laura Fainstein (Hospital “C. G. Durand”, Argentina); Aníbal Goldchluk (Consultor independiente, Argentina); Sergio Halsband (Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina); Luis Herbst (Consultor independiente, Argentina); Edith Labos (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Elena Levy Yeyati (Asociación Mundial de Psicoanálisis, Francia); Silvina Mazaira (Hospital “T. de Alvear, Argentina); Mariana Moreno (Consultor independiente, Argentina); Mariano Motuca (Universidad Nacional de Cuyo, Argentina); Nicolás Oliva (Cuerpo Médico Forense, Argentina); Federico Pavlovsky (Dispositivo Pavlovsky, Argentina); Ramiro Pérez Martín (Fuero de Responsabilidad Penal Juvenil, Argentina); Eduardo Ruffa (Consultor independiente, Argentina); Diana Zalzman (Universidad de Buenos Aires, Argentina); Judith Szulik (Universidad de Tres de Febrero, Argentina); Juan Tenconi (Universidad de Buenos Aires, Argentina).

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel (Grupo Latinoamericano de Estudios Transculturales). **Colombia:** Jairo González (School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario). **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas (Universidad Central de Venezuela). **Francia:** Eduardo Mahieu (Cercle Henri Ey). **Reino Unido:** Catalina Bronstein (British Psychoanalytic Association).

EDITORIAL

La siguiente reflexión se enmarca en un contexto complejo, enmarañado y alarmante: un planeta en crisis, en una crisis verdaderamente inédita. Demográfica, ecológica, sanitaria, política, económica... en una palabra, una crisis humanitaria global sin precedentes que pone en riesgo no solo el bienestar de todos, sino la supervivencia de millones.

Y en este marco inestable y de difícil caracterización emerge la Salud Mental como novedosa prioridad de agenda, catapultada por la pandemia, al menos en el plano de la enunciación. De la enunciación de quienes ejercen o pretenden ejercer la representación política de la sociedad.

¿Qué nos cabe a quienes ejercemos, enseñamos y comunicamos en Salud Mental? Esa es la pregunta que nos hacemos en este texto editorial, escrito al compás de la misma crisis.

¿Qué es “salud mental”, en primer lugar? La respuesta es, también, compleja. Salud mental es tanto la salud mental individual como la colectiva; en el primer caso se escribe con minúscula y en el segundo con mayúscula (Salud Mental), y pertenece al terreno sanitario, es decir, a las políticas estatales diseñadas para prevenir y tratar a la población toda. En este sentido, nos manifestamos partidarios de la incorporación del constructo “Salud Mental Pública” tal como se utiliza en inglés (*Public Mental Health*) para diferenciarla de la noción individual, clínica y asistencial y acercarla al terreno de la Salud Pública, brazo sanitario de la equidad social.

Pero “salud mental” es también un campo multidisciplinar en el que convergen profesiones, saberes y prácticas de muy diverso origen que incluyen no solo a las profesiones involucradas, sino a las tradiciones culturales y a las asociaciones de usuarios y de familiares de usuarios. En este sentido, “salud mental” es un terreno rico de intercambio, de polémica y de construcción colectiva.

Por último, “salud mental” es también un hilo conductor que permite analizar el ángulo humano (tan biológico como cultural) de cualquier aspecto, momento e instancia del acontecer vital. Actitudes frente a la muerte, violencia de género, efecto del calentamiento global en el bienestar, nuevas configuraciones familiares, crisis vitales, las nuevas formas de los vínculos amorosos, la amistad, la solidaridad, el individualismo, la felicidad, las narraciones que nos contienen, la esperanza, la construcción de proyectos y de futuro (o la ausencia de esta construcción).

En este último sentido, pero considerando e incluyendo a todos los anteriores, quienes trabajamos en este multideterminado campo tenemos algo que decir en épocas aciagas como las que describimos al inicio. Y lo que tenemos que decir es simple de enunciar pero difícil de plasmar: no existe salud mental posible en un contexto generalizado de inequidad y de sufrimiento colectivo producido por un orden inaceptable que altera de un modo radical el contrato social. No existe salud mental sin equidad, sin cooperación y solidaridad, sin amor por las diferencias y sin la posibilidad de construcción de una narrativa de futuro que nos incluya a todos y a todas en un proyecto deseable y posible.





EDITORIAL

Años de discusiones sobre *natura versus nurtura*, mente y cuerpo, cerebro y mente, clasificaciones categoriales o dimensionales, internaciones o salud mental comunitaria, teoría o práctica, naufragan frente a una realidad que nos golpea a todos en plena cara: las condiciones vitales en las que se desarrollan nuestras existencias han dejado de ser compatibles con una noción mínima de dignidad. No podemos continuar contentándonos con nuestras discusiones clásicas, que poco a poco van adquiriendo un carácter abstracto, solipsista y extemporáneo. Mientras tanto, la epidemiología del sufrimiento mental escala a niveles insospechados frente a los cuales la clásica noción de “determinantes sociales” empalidece y resulta insuficiente.

Es hora de regresar a la construcción de teoría, a la discusión acerca de las prácticas y a la participación en la arena política. Sin una profunda discusión sobre los modos de vincularnos, de organizarnos y de cuidarnos los unos a los otros no habrá noción de salud mental que se sostenga.

La hora nos reclama profundas reformulaciones y nuevos e intensos compromisos.

Santiago Levin



ÍNDICE

3 Editorial

Artículos

6 Evaluación multidimensional de un programa de tratamiento ambulatorio intensivo de 12 meses para el trastorno por uso de sustancias. Experiencia en Argentina. *Federico Pavlovsky, Gustavo Irazoqui, Rebeca Faur, Rafael Groisman, Oriana Sullivan Machado, Laura Gersberg, Marcelo Mirelman, Verónica Gargiulo, Berenice Rabade, Martín Habib, Diana Milena Berrio Cuartas, Luciana García, Silvia Wikinski*

18 Protocolo Unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales en formato virtual y grupal en Argentina: tres meses de seguimiento de un estudio piloto. *Milagros Celleri, Camila Florencia Cremades, Lautaro Rojas, Cristian Javier Garay*

24 Prueba de síndrome de respuesta a niacina anormal en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: reivindicando la vía oral. *Francisco Carena, Pablo Martino, Cristian F. Vera, José Bonet*

32 Depresión resistente al tratamiento en Argentina: resultados de un análisis longitudinal del estudio TRAL. *Christian Lupo, Gerardo García Bonetto, Ricardo Marcelo Corral, Manuel Vilapriño Duprat, Hernán Alessandria, Gabriela Kanevsky, Sergio Perocco*

45 Uso simultáneo de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo en mujeres que reciben psicofármacos. De la teoría a la práctica de la salud integral. *Silvina Mazaira, Mariana Giménez*

61 ¿Apatía o embotamiento emocional por ISRS? Una revisión de la literatura. *Gonzalo Emmanuel Barbosa Eyley*

67 Psicosis tardías y fenocopias. *Juan Ollari, Florencia Deschle, Valeria Rubiño, Romina Blanco, Natalia Ciufia, Walter Delembert*

87 Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Tercera Parte: Manejo de los Trastornos Bipolares en el contexto de situaciones especiales. *Marcelo Cetkovich-Bakmas, Andrea Abadi, Sebastián Camino, Gerardo García Bonetto, Luis Herbst, Eliana Marengo, Fernando Torrente, Tomás Maresca, Julián Bustin, Carlos Morra, Ricardo Corral, Daniel Sotelo, Sergio Strejilevich, Julián Pessio, Juan José Vilapriño, Manuel Vilapriño, Gustavo Vázquez, Alejo Corrales*

111 **El rescate y la memoria**
La Psicopatología General de Karl Jaspers. *Norberto Aldo Conti*

115 **Lecturas**
Psicofarmacología práctica, Gabriela Jufe. *Juan Carlos Stagnaro*



Evaluación multidimensional de un programa de tratamiento ambulatorio intensivo de 12 meses para el trastorno por uso de sustancias. Experiencia en Argentina

Multidimensional evaluation of a 12-month intensive outpatient program for the treatment of substance use disorder. Experience in Argentina

Federico Pavlovsky¹, Gustavo Irazoqui², Rebeca Faur³, Rafael Groisman⁴, Oriana Sullivan Machado⁵, Laura Gersberg⁶, Marcelo Mirelman⁷, Verónica Gargiulo⁸, Berenice Rabade⁹, Martín Habib¹⁰, Diana Milena Berrio Cuartas¹¹, Luciana García¹², Silvia Wikinski¹³

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.481>

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de un tratamiento ambulatorio intensivo (TAI) para el trastorno por uso de sustancias (TUS) utilizando un enfoque multidimensional. **Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes admitidos consecutivamente en una institución privada entre mayo de 2019 y mayo de 2020. El programa duró 12 meses y consistió en un conjunto de intervenciones médicas, psicosociales y recreativas, con una intensidad ≥ 9 horas/semana. La eficacia fue evaluada comparando los puntajes en el Índice de Severidad de Adicción (ASI) a lo largo del programa y en el cuestionario WHOQOL-Bref al inicio y al finalizar. En 15 pacientes se realizó una nueva medición seis meses después de concluido el tratamiento. **Resultados:** se incluyeron 41 participantes (73% hombres, edad $42,8 \pm 16$ años). 14 participantes abandonaron (media 88 días). En los participantes que completaron el tratamiento, se observaron mejoras en los índices de alcohol y drogas (a los 3 meses), en problemas médicos (a los 6 meses), en las relaciones sociales y familiares (a los 9 meses) y en problemas psicológicos (a los 12 meses) así como en las cuatro dimensiones del WHOQOL-Bref. Estas mejoras persistieron en la evaluación 6 meses post-alta cuando sólo un empeoramiento leve en la dimensión de problemas psicológicos del ASI fue objetivado. **Conclusión:** Este es uno de los pocos estudios realizados en un ámbito latinoamericano que evalúa la eficacia de un TAI para el TUS. Confirma trabajos previos de países desarrollados, mostrando los beneficios potenciales de la implementación de TAIs en nuestra región.

Palabras clave: Tratamiento ambulatorio intensivo - Adicción - Índice de Severidad de las Adicciones - WHOQOL-Bref.

RECIBIDO 4/1/2023 - ACEPTADO 5/3/2023

¹Médico Psiquiatra. Médico especialista en Medicina Legal, Magister en Psiconeurofarmacología, Magister en Drogadependencia. Director del Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0003-1928-2581

²Lic. en Psicología. Psicoterapeuta en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-5519-2842

³Médica Psiquiatra. Magister en Psicofarmacología. Psiquiatra en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-8271-1855

⁴Médico Psiquiatra. Magister en Neuropsicofarmacología. Coordinador de grupos en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-5840-2358

⁵Médica especialista en Psiquiatría. Coordinadora del programa de terapia dialéctico-comportamental del TUS en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0001-6543-844X

⁶Magister en Gestión Social y Gerenciamiento Público. Coordinadora de Red y de Grupos, Admisora del Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-9685-7097

⁷Estudiante de Psicología. Coordinador general del Programa TAI en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-6582-4911

⁸Licenciada en Psicología. Psicoterapeuta en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0002-7403-8242

⁹Médica especialista en Psiquiatría. Coordinadora de admisión en el Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0001-9077-2423

¹⁰Licenciado en Psicología con posgrado en Terapia Cognitivo-Conductual. Coordinador General del Programa Terapéutico "Dispositivo de Noche". ORCID 0000-0002-6328-0981

¹¹Médica especialista en Psiquiatría. Psiquiatra del Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0001-7419-714X

¹²Doctora en Medicina. Asesora científica del Dispositivo Pavlovsky. ORCID 0000-0001-9837-2934

¹³Doctora de la Universidad de Buenos Aires. Médica especialista en Psiquiatría (UBA). Investigadora Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). ORCID 0000-0001-6501-2916

Autora correspondiente:

Silvia Wikinski

silviawikinski@gmail.com



Abstract

Objective: The purpose of this study was to assess the efficacy of an intensive outpatient treatment (IOT) for substance use disorder (SUD) using a multidimensional approach. **Methods:** All the patients consecutively admitted to a private institution between May 2019 and May 2020 were invited to participate in the study. The program consisted in a 12-month set of psychosocial, medical and recreative interventions requiring an attendance of at least 9 hours per week. Efficacy was evaluated at admission and every three months by the Addiction Severity Index (ASI). Quality of life was evaluated at admission and at the end of the treatment by the WHOQOL-Bref questionnaire. A comparison of parameters obtained at admission between the group that completed and the one that abandoned the treatment was also performed to detect potential predictors of early dropout. Six months after the end of the treatment, the participants were contacted in order to repeat an evaluation through the ASI and the WHOQOL-Bref scales. **Results:** 41 participants (73% male, age 42.8 ± 16 years) were included. 14 participants dropped out at a median time of 88 days. Among those who completed the treatment improvements were observed in different clinical dimensions: in alcohol and drug consumption (3 months), in medical problems (6 months), in family/social relationships (9 months), in psychological scores (12 months) and in the four dimensions of WHOQOL-Bref. No changes were observed in legal problems and in the employment status. Only legal problems and family/social relationships at admission were significantly different among patients who completed versus those who dropped-out. Six months after discharge, no differences in WHOQOL-Bref scores were observed in the 15 participants who could be located and accepted the assessment. A little but statistically significant worsening was observed in the psychological problems dimension of the ASI in post-discharge follow-up. The rest of the ASI dimensions remained unchanged 6 months after concluding the treatment. **Conclusion:** This is one of the few studies performed in a latinamerican setting assessing the efficacy of a long-term IOT for SUD. It confirms previous works from developed countries, showing the potential benefits of IOTs implementation in our region.

Keywords: Intensive outpatient treatment - Addiction - Addiction Severity Index - WHOQOL-Bref questionnaire.

Introducción

Los trastornos por uso de alcohol y otras sustancias (TUS) participan significativamente en la carga global por enfermedad. De acuerdo a estudios recientes el conjunto de enfermedades asociado a mayor carga es el que combina trastornos mentales, neurológicos, TUS y autolesiones (Vigo et al., 2016). Un estudio comparativo de la carga relativa por enfermedad asociada al consumo de alcohol y otros TUS en Estados Unidos, Canadá y México muestra valores en el rango de 23 al 38% dependiendo del grupo etario y del país (Vigo et al., 2020). El impacto económico y social que reflejan estos datos justifica la atención dada a las estrategias terapéuticas que puedan emplearse y muy especialmente a su potencial eficacia.

Los objetivos del tratamiento, de acuerdo con los estándares promovidos por la Organización Mundial de la Salud, son detener o reducir el consumo, mejorar el bienestar, la funcionalidad y la salud de las personas, y prevenir futuros daños mediante la reducción del riesgo de complicaciones y recaídas. Los tratamientos, a la par de efectivos, deben promover la autonomía de los pacientes y la seguridad individual y comunitaria (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018).

De acuerdo a informes internacionales, en 2016 sólo 1 de cada 6 pacientes con TUS recibió tratamiento (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018). En Latinoamérica, las cifras son aún más preocupantes, ya que sólo 1 de cada 11 recibe apoyo (International Narcotics Control Board, 2017). Esto justifica la preocupación acerca de la accesibilidad y la efectividad de los tratamientos para el TUS en nuestra región.

Se han propuesto diversos abordajes terapéuticos. Los más comunes en el pasado fueron los tratamientos que requerían internación por periodos variables de tiempo pero, como se señaló más arriba, estos abordajes no respetan la autonomía de los pacientes, afectan los lazos sociales, profesionales y familiares y no garantizan la prevención de recaídas luego del alta (Witbrodt et al., 2007). Por ello, en los últimos años se han propuesto, desarrollado y evaluado estrategias ambulatorias de variada intensidad para pacientes con afección leve a moderada (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018). De acuerdo a un censo llevado a cabo en los Estados Unidos en 2017 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2019), el 46% de los programas de tratamiento para adicciones consisten en tratamientos ambulatorios

intensivos (TAI). Lamentablemente no contamos con datos comparables ni en nuestro país ni en la región.

Los TAI son tratamientos de complejidad intermedia entre la hospitalización y los tratamientos ambulatorios clásicos. Difieren en la frecuencia con que los pacientes deben concurrir al dispositivo y en el marco conceptual en que se basan, pero hay consenso en relación a que la asistencia mínima requerida para que un tratamiento ambulatorio sea considerado intensivo es de 3 horas por semana (Mee-Lee et al, 2001).

La eficacia de los TAI fue evaluada por varios autores, pero los informes resultan difíciles de comparar debido a la heterogeneidad de encuadre/contexto de los dispositivos, la intensidad y duración del seguimiento y los instrumentos empleados para medir la eficacia. Algunos trabajos usan una aproximación naturalística (Bottlender & Soyka, 2005; Vuoristo-Myllys et al., 2013) mientras que otros comparan diferentes programas con diseños aleatorizados y randomizados (Essock et al., 2006; McLellan et al., 1997). Con respecto a la medición de la eficacia, hay diversidad de enfoques, pero sin lugar a dudas el parámetro empleado con más frecuencia es la abstinencia, medida ya sea a través del auto-reporte como de la cuantificación de drogas o alcohol en aliento, sangre u orina (Bottlender & Soyka, 2005; Krampe, et al., 2007).

El TUS afecta múltiples dimensiones de la vida personal. Al impacto psicológico, que es a la vez causa y consecuencia del trastorno, se agregan los efectos sobre el empleo, la salud física, las relaciones familiares y sociales e incluso pueden presentarse problemas legales. Los marcos conceptuales más difundidos proponen que la abstinencia es la condición necesaria, aunque no suficiente, para lograr la recuperación en todas las dimensiones afectadas. Aun cuando el carácter multidimensional del TUS es ampliamente aceptado, a la fecha son pocos los estudios que emplean un abordaje multidimensional en la evaluación de la eficacia de su tratamiento (Guydish et al., 1999; Krampe et al., 2007; McKay et al., 2013; McLellan et al., 1997). Asimismo, si bien las personas que buscan tratamiento en última instancia aspiran a mejorar su calidad de vida, son muy escasos los trabajos que prestan atención a este constructo a la hora de evaluar la efectividad (Tiffany et al., 2012).

La pregunta que se propone responder este estudio, que, hasta donde sabemos, es el primero de esta naturaleza llevado a cabo en Argentina y, muy probablemente, uno de los pocos realizados en un contexto latinoamericano es cuál es la eficacia de un TAI para pacientes

que padecen TUS no solo en lo que hace al consumo de sustancias, sino también en otras dimensiones afectadas. Se vale para ello de un abordaje multidimensional. La hipótesis por lo tanto es que la eficacia del TAI no se limita a lograr la abstinencia, sino que también mejora otras variables asociadas con el consumo de sustancias y la calidad de vida de los sujetos.

Por otra parte, dado que el abandono del tratamiento es un fenómeno que sucede con variable pero significativa frecuencia, independientemente de la estrategia terapéutica empleada (Brorson et al., 2013; Lappan et al., 2019; Stark, 1992), un objetivo secundario fue identificar factores que pudieran caracterizar a los pacientes en riesgo de abandonar el tratamiento prematuramente.

Métodos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Resolución fechada el 5-8-2019). Todos los participantes prestaron su consentimiento por escrito en un formulario aprobado por el mencionado Comité de Ética. A poco de haber iniciado el estudio comenzó la pandemia de COVID-19, lo que obligó a introducir cambios en la forma de llevar adelante los tratamientos (principalmente migración a la modalidad remota) lo que fue informado al Comité de Ética y aprobado consecuentemente. Los efectos del cambio a la modalidad remota fueron evaluados y publicados previamente (Faur et al., 2021).

Participantes

Los pacientes admitidos al TAI entre el 2 de mayo de 2019 y el 31 de mayo de 2020 fueron invitados a participar en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años, cumplir los criterios diagnósticos para el trastorno por uso de sustancias o alcohol evaluados por los módulos J e I de la versión en castellano de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (Ferrando et al., 2000), y estar en condiciones de entender el idioma castellano. Se registraron los siguientes datos demográficos: edad, género, estado laboral, y estado civil. También se consignaron los antecedentes de hospitalizaciones debido a problemas de salud mental y otras comorbilidades médicas.

Programa de tratamiento ambulatorio intensivo

El programa consistió en un conjunto de intervenciones orientadas a la recuperación en diversas dimensiones sintomáticas. El programa tuvo una duración de 12 meses y requirió de los participantes una asistencia

de al menos 9 horas por semana. La *Tabla 1* describe las actividades que formaron parte del programa.

Medición de la eficacia

Para evaluar la eficacia del TAI se emplearon dos instrumentos validados: la versión en castellano del Índice de Severidad de Adicción (ASI) (McLellan, Kushner, & Meetzger, 1992) y el Cuestionario WHOQOL-Bref de la Organización Mundial de la Salud (Finnerty, 2020). Ambos instrumentos se describen sucintamente a continuación.

■ Evaluación de la severidad de la adicción: el ASI se aplicó en la admisión y luego a los 3, 6, 9 y 12 meses. Es una entrevista semi-estructurada diseñada para valorar el impacto del consumo de sustancias en 7 áreas: problemas médicos, sostén económico/empleo, uso de alcohol, uso de drogas, problemas legales, relaciones familiares/sociales, y problemas psicológicos. El rango de los puntajes para cada dimensión es de 0 a 1 (siendo mayor la severidad cuanto mayor sea el puntaje) y explora la severidad del TUS durante los 30 días previos a la evaluación.

■ Calidad de vida: la escala WHOQOL-Bref (Finnerty, 2020) es una escala auto-administrada consistente en 25 ítems que se puntúan en una escala de 5 grados (mayor puntaje expresa mejor calidad de vida). Los puntajes finales resultantes, obtenidos de la sumatoria de puntajes en cada uno de los ítems, se ubican en el rango de 25 a 125 puntos. La escala se aplicó en el momento de la admisión y al concluir los 12 meses de tratamiento.

Cambios en el tratamiento durante la pandemia por COVID-19

Con el inicio de la pandemia por COVID-19 en marzo de 2020 el tratamiento mutó a modalidad remota, la que se aplicó durante los ocho meses siguientes. En noviembre de 2020 la psicoterapia individual volvió a la modalidad presencial, mientras que los grupos de terapia y el resto de las actividades continuaban brindándose en plataformas de reuniones virtuales hasta el final de la evaluación que se informa en este trabajo. El impacto en el cambio de modalidad fue medido y los resultados arrojados sugirieron que la administra-

Tabla 1. Descripción de los componentes del programa terapéutico y de la intensidad de cada uno de ellos

Componente del programa	Descripción	Frecuencia/Intensidad
Sesiones de terapia grupal para TUS	Terapia grupal semanales enfocadas en la prevención de recaídas, problemas relacionadas al uso de sustancias e intervenciones educativas y motivacionales.	≥ 6 horas semanales
Sesiones de terapia individual	Terapia enfocada en las vicisitudes personales durante el tratamiento.	≥ 1 hora semanal
Encuentros con la red social del paciente	Encuentros con la red social de cada participante destinados a proporcionar información sobre la uso problemático de sustancias, desarrollar habilidades comunicacionales, brindar apoyo y facilitar la resolución de problemas relacionados.	≥ 4 horas mensuales
Evaluación y atención psiquiátrica	Cada paciente fue evaluado por un psiquiatra luego de la admisión, y en caso de necesidad se llevaron a cabo entrevistas de seguimiento.	Al menos una vez al mes
Evaluación clínica	Cada paciente fue evaluado por un médico clínico y, en caso de necesidad, se llevaron a cabo consultas de seguimiento.	En la admisión y a los 12 meses o según la necesidad individual de cada paciente
Terapia vincular	Cada participante y su familia asistieron a cuatro entrevistas de terapia vincular durante los primeros seis meses de tratamiento.	Variable
Talleres	Los participantes tuvieron la oportunidad de asistir a grupos basados en la terapia dialéctico-comprtemental y a talleres de meditación, escritura creativa, y recuperación orientada a la inclusión sociolaboral.	Variable

ción del tratamiento bajo esta modalidad fue tan eficaz como el abordaje ambulatorio intensivo presencial (Faur et al., 2021).

Seguimiento post-alta

Con el objetivo de evaluar la persistencia de los cambios logrados, los participantes que concluyeron los 12 meses de tratamiento fueron contactados 6 meses después del alta, y mediante entrevista presencial o telefónica (según preferencia del paciente) se repitió la evaluación con las escalas ASI y WHOQOL-Bref.

Procesamiento estadístico

Para las variables continuas (puntajes de cada dimensión del ASI y de WHOQOL-Bref) se calcularon los valores promedio (\pm DE) obtenidos por los participantes en cada punto temporal. Para evaluar la significación estadística de los cambios observados, a las medias de los puntajes de ASI se les aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para mediciones repetidas seguido del test de Dunn. La comparación de los valores obtenidos por la escala WHOQOL-Bref en a admisión y a los 12 meses se llevó a cabo mediante la prueba de Mann Whitney. La comparación entre las medias (\pm DE) de los puntajes de ASI y WHOQOL-Bref obtenidos en la medición de los 12 meses y los obtenidos en el seguimiento post-alta se llevó a cabo mediante la prueba t de Student para muestras pareadas.

A los fines de identificar factores predictores de abandono, los parámetros demográficos, y los puntajes de ASI y de WHOQOL-Bref a la admisión fueron comparados entre dos grupos: aquellos pacientes que completaron el tratamiento y aquellos que lo interrumpieron prematuramente. La comparación entre ambos grupos fue realizada mediante la prueba de Mann Whitney en el caso de parámetros cuantitativos y mediante la prueba chi-cuadrado para los categoriales.

En todas las pruebas, la significación estadística fue establecida en $p < 0.05$. El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el software GraphPrism V5.

Resultados

Participantes

Se reclutaron y aceptaron participar 41 pacientes. Veintisiete completaron un año de tratamiento, mientras que 14 abandonaron en diferentes momentos. El tiempo promedio (percentiles 25-75) de abandono fue de 88 días (58.5-189.3).

Parámetros demográficos

La *Tabla 2* muestra los parámetros demográficos del total de los participantes. Las condiciones comórbidas más frecuentes fueron hipertensión, dislipidemia e hipotiroidismo. Entre los participantes, un paciente fue VIH positivo, hubo un caso de anemia, un caso de osteoporosis y uno de psoriasis.

Evolución de la severidad de la adicción

Se efectuó una evaluación secuencial de las 7 dimensiones del ASI en la admisión y a los 3, 6, 9 y 12 meses. A los 3 meses no se observaron cambios significativos en el empleo, problemas médicos, problemas legales, relaciones sociales/familiares ni en la dimensión psicológica ($p =$ no significativo en todos los casos, Kruskal Wallis seguidas por la prueba de Dunn). Por el contrario, el consumo de drogas y el de alcohol disminuyeron drásticamente en este primer seguimiento ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$ respectivamente, Kruskal Wallis para mediciones repetidas seguida por la prueba de Dunn).

Tabla 2. Datos demográficos del total de los participantes (N = 41)

Parámetro	
Género	
Hombres [N (%)]	30 (73%)
Mujeres	11 (27%)
Otro	0 (0%)
Edad (años) [promedio (\pm DE)]	
Hombres	37.7 (10.5)
Mujeres	56.5 (20.3)
Estado de ocupación laboral [N (%)]	
Jubilados	5 (12 %)
Estudiantes	6 (15%)
Empleado	22 (54%)
Desocupado	8 (19%)
Años de educación formal [promedio (\pm DE)]	
16.4 (4)	
Estado civil [N (%)]	
En convivencia	25 (61%)
Condiciones médicas comorbidas [N (%)]	
19 (46%)	
Antecedentes de internación [N (%)]	
15 (37%)	
Sustancia(s) (N)	
Alcohol	10
Drogas (marihuana, cocaína)	17
Alcohol y drogas	14

ba de Dunn). Los puntajes a los 6, 9 y 12 meses continuaron siendo más bajos que los obtenidos a la admisión para estos dos parámetros, lo que indica que una vez que estos beneficios terapéuticos son alcanzados, permanecen por el resto el tratamiento. De hecho, los puntajes obtenidos a los 9 y a los 12 meses fueron significativamente más bajos que los obtenidos a los 6 ($p < 0.05$, Prueba de Dunn) (Figuras 1A y 1B).

Con respecto a las relaciones familiares/sociales no se observaron beneficios estadísticamente significativos a los 3 meses, pero a partir de los 6 meses el puntaje del ASI para este parámetro fue significativamente menor al observado en la admisión y al obtenido en el seguimiento a los 3 meses. ($p < 0.0001$ Prueba de Dunn a los 6 meses vs a la admisión y a los 3 meses) (Figura 1C).

El puntaje obtenido en la subescala que evalúa problemas médicos se diferenció del observado en la admisión, a los 3 y a los 6 meses recién a los 9 meses de tratamiento y por último, los problemas psicológicos resultaron significativamente menores a las tomas previas recién en la última evaluación, a los 12 meses ($p < 0.0001$ y $p < 0.05$ respectivamente, Kruskal Wallis seguido por la prueba de Dunn) (Figura 1D y 1E).

No se observaron cambios significativos en el empleo y en los problemas legales ($p = NS$ para ambos parámetros, Prueba de Kuskall Wallis) (Figuras 1F y 1G).

Calidad de vida

La calidad de vida fue medida mediante la escala de WHOQOL-Bref en la admisión y al final del tratamiento. Los resultados expresados como media (\pm

Tabla 3. Puntajes obtenidos con la escala WHOQOL-Bref en los participantes que completaron el tratamiento (N = 27)

Dominios de la escala WHQOL-Bref	Admisión Media (\pm DE)	12 meses Media (\pm DE)	Valor de p
Salud física	23.96 (5.3)	27.69 (4.7)	0.0039 *
Bienestar psicológico	27.69 (4.7)	21.69 (4.5)	0.0108 *
Relaciones sociales	8.74 (2.7)	10.04 (2.2)	0.0045*
Entorno	29.89 (4.3)	32.58 (4.2)	0.0063 *

* Prueba de Mann-Whitney

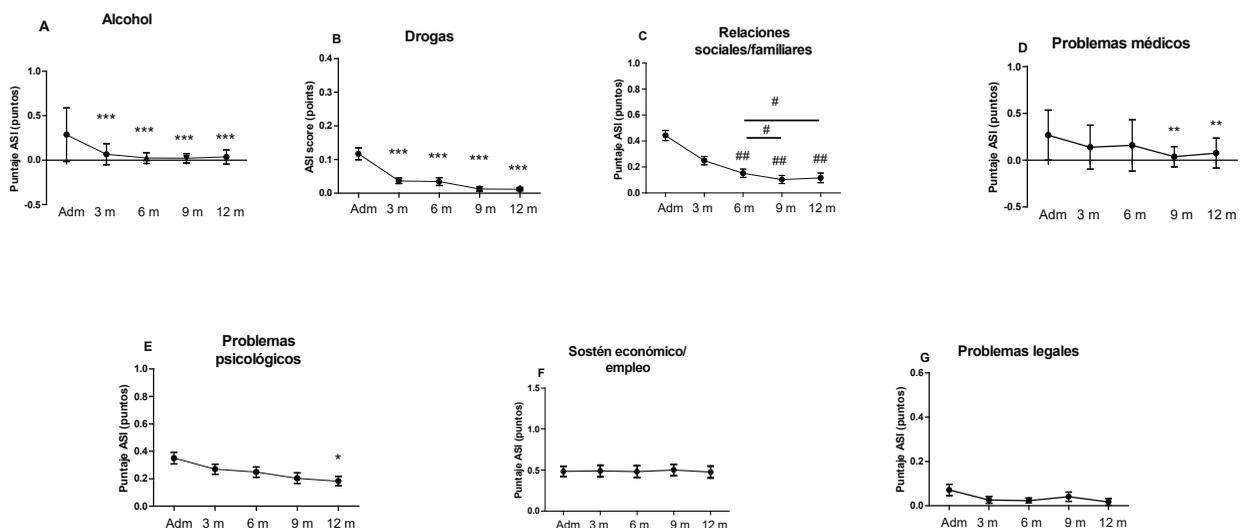
DE), se muestran en la Tabla 3. Todas las variables fueron significativamente mayores a los 12 meses, comparados con los resultados obtenidos a la admisión (Prueba de Mann Whitney).

Comparación entre participantes que completaron los 12 meses de tratamiento y aquellos que abandonaron

Para poder definir potenciales factores predictores de abandono comparamos parámetros demográficos, y puntajes de ASI y WHOQOL-Bref obtenidos en la admisión entre los participantes que completaron el tratamiento y los que no.

La comparación de los parámetros demográficos no arrojó diferencias entre los grupos, eliminando consecuentemente la posibilidad de proponerlos como factores predictores de abandono. Con respecto a los

Figura 1. Puntajes de las siete dimensiones de la escala ASI obtenidos por los participantes que completaron el tratamiento (N=27). La medición se llevó a cabo al momento de la admisión, y a los 3, 6, 9 y 12 meses



Ref: * $p < 0.05$ vs admisión; ** $p < 0.0005$ vs admisión; *** $p < 0.0001$ vs admisión; # $p < 0.05$ vs 6 meses; ## $p < 0.0001$ vs admisión y 3 meses (Kruskal Wallis para medidas repetidas/prueba de Dunn)

Tabla 4. Comparación de los puntajes ASI y WHOQOL-Bref en la admisión entre quienes completaron y quienes abandonaron el tratamiento

Parámetros	Pacientes que completaron el tratamiento N = 27	Pacientes que abandonaron el tratamiento N= 14	Valor de P
Parámetros demográficos			
Género (n)			
Masculino	18	12	0.2753 ¹
Femenino	11	2	
Edad (años) (promedio ± DE)	45.8 ± 17	37.1 ± 19.8	0.0947 ²
Ocupación (n)			
Sí	14	9	0.5203 ¹
No	13	5	
Años de educación (promedio ± DE)	17.5 ± 2.5	15.8 ± 2.1	0.2132
Estado civil (n)			
En convivencia	17	8	0.468 ¹
Viviendo solo	10	6	
Condiciones comórbidas (n)			
Sí	15	4	0.1858 ¹
No	12	10	
Antecedentes de internación (n)			
Sí	9	6	0.7337 ¹
No	16	8	
Tipo de sustancia (n)			
Alcohol	8	2	0.8283 ¹
Drogas	9	6	
Alcohol y drogas	10	6	
Puntajes ASI			
Problemas médicos	0.27 (0.2)	0.24 (0.3)	0.7475 ²
Sostén económico/empleo	0.48 (0.3)	0.46 (0.2)	0.9116 ²
Consumo de alcohol	0.28 (0.3)	0.15 (0.1)	0.4736 ²
Consumo de drogas	0.11 (0.1)	0.17 (0.1)	0.0628 ²
Problemas legales	0.07 (0.1)	0.17 (0.2)	0.0436 ² *
Relaciones sociales y familiares	0.44 (0.2)	0.30 (0.2)	0.0306 ² *
Problemas psicológicos	0.35 (0.2)	0.42 (0.2)	0.2007 ²
Puntajes WHOQOL-Bref			
Salud física	23.96 (5.3)	24.95 (4.7)	0.5381 ²
Salud psicológica	27.69 (4.7)	19.18 (4.9)	0.9116 ²
Relaciones Sociales	8.74 (2.7)	10.00 (2.9)	0.1034 ²
Entorno	29.89 (4.3)	31.00 (4.0)	0.3475 ²

1: Prueba de Fisher; 2: prueba de Mann Whitney; *p < 0.005

puntajes de ASI, los dos parámetros que mostraron diferencias significativas fueron los problemas legales y las relaciones familiares/sociales. La calidad de vida resultó estadísticamente similar entre quienes completaron y quienes no (ver Tabla 4).

Seguimiento post-alta

De los 27 participantes que concluyeron el programa de 12 meses, 15 pudieron ser contactados seis meses después de terminar el tratamiento y aceptaron ser evaluados con las escalas ASI y WHOQOL-Bref. Con la excepción de la dimensión que evalúa problemas psicológicos de la escala ASI, el resto de las dimensiones de esta escala y las cuatro dimensiones de la escala WHOQOL-Bref no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los valores obtenidos al concluir el tratamiento. La dimensión de problemas psicológicos mostró un ligero agravamiento (0.097 ± 0.13 vs 0.176 ± 0.15 en los valores a 12 meses y post-alta respectivamente, $p = 0.04$, prueba t Student para muestras pareadas).

Discusión

Nuestro estudio empleó un abordaje multidimensional para evaluar la eficacia de un programa de tratamiento ambulatorio intensivo para el TUS. Para cumplir con este propósito medimos, al momento de la admisión y cada tres meses a lo largo de un año, la severidad de la adicción mediante la prueba ASI. Esta evalúa tanto la severidad en el consumo de alcohol y drogas como la medida en que están afectadas otras cinco dimensiones problemáticas: la salud física (nombrada como problemas médicos), las relaciones familiares/sociales, el sostén económico/empleo, los problemas legales, y los problemas psicológicos. Por otro lado, para comparar la calidad de vida a la admisión con la percibida por los participantes al final del programa se empleó el cuestionario WHOQOL-Bref. Finalmente, para explorar los factores que podrían estar relacionados con la deserción, se llevó a cabo una comparación de las variables registradas entre los participantes que completaron el tratamiento y aquellos que no.

El 34% de los participantes no completó el tratamiento. El 66% restante experimentó una mejoría general a lo largo de los 12 meses de tratamiento. Resulta interesante señalar que los puntajes en el consumo de alcohol y drogas mejoraron antes que los problemas médicos, psicológicos o de los vínculos socio/familiares. No observamos cambios en el sostén económico/empleo ni en la dimensión legal. La calidad de vida también mejoró como resultado del programa ya que

todas las dimensiones puntuaron significativamente más altas hacia el final del tratamiento. Finalmente, solo dos puntajes compuestos del ASI, la severidad de los problemas legales y las dificultades en las relaciones socio/familiares, difirieron significativamente entre los participantes que completaron y los que abandonaron prematuramente el programa. Curiosamente, los pacientes con relaciones familiares menos conflictivas estaban en mayor riesgo de dejar el tratamiento en comparación con aquellos que tenían un puntaje menor en esta dimensión de la escala ASI.

El abandono temprano es un impedimento para la recuperación (Palmer et al., 2009). De hecho, algunos estudios sugieren que los pacientes que permanecen en tratamiento por tres o más meses exhiben significativamente mejores resultados (medidos estos en una variedad de aspectos) que quienes abandonan prematuramente, y los resultados post-tratamiento continúan mejorando cuanto más tiempo han permanecido en el programa (Hubbard et al., 2003). En nuestro estudio, 27 de los 41 participantes completaron un año de tratamiento, lo que representa una tasa de abandono del 34%. Según la revisión de Lappan y cols. (2019) las tasas de abandono son de aproximadamente el 30% cuando se consideran los diversos dispositivos terapéuticos disponibles. Los estudios que investigan la permanencia específicamente en TAI revelan un rango de abandono que va del 30% (McKowen et al., 2017; Veach et al., 2000) al 80.4% (Ghosh et al., 2020). Hasta donde sabemos hay pocos estudios sobre este punto llevados a cabo en Latinoamérica. Un estudio que investiga la satisfacción de los pacientes en comunidades terapéuticas en distintos países latinoamericanos (Gómez-Restrepo et al., 2017) demostró una tasa media de abandono del 42%. Otros autores que exploraron predictores de abandono temprano en Colombia reportaron un abandono del 59% (García Valencia & Méndez Villanueva, 2014). Por lo tanto, nuestros resultados son similares a los obtenidos en países desarrollados y parecen reflejar menores tasas que las pocas reportadas en escenarios de nuestra región. Las causas de estas aparentes diferencias no están claras.

Los distintos estudios publicados acerca de la eficacia de los TAI son difíciles de comparar entre sí, debido a que los programas de tratamiento, su extensión, los instrumentos empleados para medir la eficacia y el diseño experimental (estudios naturalísticos versus controlados) son muy variados.

Con todas estas diferencias en mente, es evidente que una comparación entre nuestros resultados y

los publicados previamente debe realizarse con precaución. De nuestro estudio surge que el programa aplicado redujo el consumo de sustancias y/o alcohol dentro de los 3 meses, lo que resulta comparable con lo informado previamente, tanto por autores que emplearon la escala ASI (Guydish et al., 1999; Schneider et al., 1996; Tiet et al., 2007; Witbrodt et al., 2007) como por otros que miden la abstinencia mediante auto-reportes (Rychtarik et al., 2000). En nuestro estudio estos beneficios persisten a lo largo de todo el año y son seguidos por mejorías en otras dimensiones como los problemas médicos, los psicológicos, las relaciones socio/familiares, resultados todos ellos que se asemejan a algunos publicados previamente en mediciones transversales (Guydish et al., 1999; Tiet et al., 2007). Es interesante señalar que la reducción en la severidad del consumo propiamente dicho antecede a la que se detecta en el resto de las dimensiones. Esto indicaría, aunque con el método empleado en este estudio no se puede afirmar, que la mejoría en este aspecto es condición para la mejoría en el resto de los parámetros.

No hemos hallado cambios en los puntajes que miden la severidad de los problemas legales, lo que puede ser atribuido a que la misma era extremadamente baja en la muestra incluida en nuestro trabajo.

Tampoco hallamos cambios significativos en la dimensión que evalúa sostén económico/empleo. Desde nuestra perspectiva, la falta de efectos detectables en esta última dimensión puede deberse a diversas causas, entre las cuales debemos señalar el contexto pandémico en el que llevó a cabo gran parte del estudio. Durante la emergencia sanitaria el empleo se vio severamente afectado no solo para las personas con alguna afectación de su salud mental sino también para la población general. Además, en el grupo de participantes que completó el programa había un número de sujetos que ya se había jubilado al momento de la admisión y varios estudiantes que no estaban buscando trabajo (N=9). Entre el resto de los participantes que completaron el tratamiento, 13 tenían trabajo al momento de la admisión y no cambiaron su situación a lo largo del programa, y sólo 5 estaban desempleados. Aunque todas estas características particulares y contextuales podrían explicar en parte la ausencia de efectos del programa en este aspecto de la funcionalidad de los participantes, la falta de eficacia de TAI sobre esta área problemática ha sido previamente reportada por Guydish y cols. (1995) en una aproximación investigativa bastante similar a la nuestra. Por otro lado, como muestra una investigación realizada entre veteranos

de guerra de los Estados Unidos, en la que la mayoría de los participantes presentaba abuso de alcohol o sustancias, los cambios a nivel laboral requirieron de intervenciones específicas como, por ejemplo, rehabilitación vocacional (Abraham et al., 2021).

Aun cuando la expectativa de un tratamiento exitoso del TUS incluye una mejoría en la calidad de vida, esta dimensión no suele ser incluida entre las evaluadas en los estudios de eficacia terapéutica de los TAI. En nuestro estudio, observamos una mejoría significativa en los puntajes de las cuatro dimensiones medidas por la escala validada WHOQOL-Bref, lo que parece confirmar los resultados hallados en una revisión sistemática reciente que incluyó estudios sobre la eficacia de distintos programas de tratamiento, con abordajes tanto residenciales como ambulatorias (Tiffany et al., 2012).

A pesar de la importancia que reviste el abandono del tratamiento, tanto como condicionante del éxito terapéutico cuanto como factor a través del cual se suelen medir los resultados, son muy pocos los trabajos que hayan propuesto y evaluado factores predictores de interrupción prematura. Al considerar aspectos demográficos, algunos autores propusieron que los pacientes más jóvenes estaban en más riesgo de abandonar el tratamiento (Brorson et al., 2013; Calvo et al., 2018; Fishman et al., 1999; Vuoristo-Mylly et al., 2013). Con respecto al género/sexo, varios investigadores señalaron que los hombres están en más riesgo de abandono que las mujeres (Ghosh et al., 2020; López-Goñi, Fernández-Montalvo, & Arteaga, 2012; Simpson, Joe, & Rowan-Szal, 1997). En contradicción con este aparente consenso, Calvo y cols. (2018) plantearon que eran las mujeres las que mostraban mayores tasas de abandono. Por otro lado, y continuando con parámetros demográficos, la educación y el estado civil no fueron asociados a una deserción temprana (Ghosh et al., 2020; López-Goñi et al., 2012; Simpson et al., 1997). Los resultados de investigaciones publicadas muestran resultados contradictorios en lo concerniente al valor predictivo del empleo ya que mientras algunos estudios indican que el desempleo es un predictor de abandono (Veach et al., 2000) otros no hallaron dicha relación (Bottlender & Soyka, 2005).

En nuestro trabajo ninguno de los factores demográficos explorados se asoció al abandono prematuro del tratamiento. Sólo dos parámetros obtenidos en la admisión fueron significativamente diferentes entre los participantes que completaron el programa y aquellos que no: los problemas en los vínculos socia-

les/familiares y los problemas legales. López-Goñi y cols. (2012), quienes emplearon un abordaje similar al nuestro al evaluar factores predictores de abandono (puntajes en la escala ASI al momento de la admisión) observaron puntajes más altos en el consumo de alcohol, en los problemas de sostén económico/empleo y en las dificultades socio/familiares en los participantes que completaron el programa al ser comparados con quienes no. En nuestro estudio las dos primeras dimensiones no discriminaron entre participantes que abandonaron y quienes concluyeron el programa. En cambio, si bien nosotros también encontramos una diferencia en el puntaje que evalúa las dificultades en las relaciones socio/familiares entre ambos grupos, la diferencia fue opuesta a la informada por López-Goñi y col., ya que quienes abandonaron el programa tenían menor puntaje en la escala ASI en este indicador. Nuestra interpretación para este hecho es que, paradójicamente, los pacientes que presentan mejores vínculos socio/familiares (y menor puntaje ASI en este ítem) pueden estar menos motivados para apoyarse en el programa que aquellos que tienen relaciones conflictivas con su entorno. No obstante, a efectos de entender más claramente este fenómeno, y sobre todo teniendo en cuenta que la muestra en la que basamos estas observaciones es pequeña, pensamos que debería llevarse a cabo un estudio más extenso, que idealmente debería incluir un abordaje cualitativo con entrevistas a pacientes y familiares.

Finalmente, observamos que los puntajes que medían los problemas legales eran más altos entre los participantes que abandonaron el tratamiento frente a los que lo completaron. Esta observación, que también fue diferente a los reportes de López-Goñi y cols. y que no ha sido explorada en forma sistemática por otros autores, merecería también una evaluación más detallada.

La comparación de los puntajes obtenidos en la WHOQOL-Bref entre quienes terminaron y quienes abandonaron el tratamiento no mostró diferencias significativas. Hasta donde sabemos este es el primer trabajo que buscó determinar si las dimensiones medidas por esta escala de calidad de vida pueden predecir el abandono del tratamiento. Tal como señalamos para los demás aspectos de esta comparación, contar con una muestra más grande y, eventualmente, agregar un abordaje cualitativo podría resultar muy informativo.

Otros aspectos a los que otros autores les adjudicaron valor predictivo para anticipar el abandono prematuro no fueron incluidos en nuestro trabajo. Es el caso de la motivación (Simpson et al., 1997), los rasgos de personalidad, disfunciones cognitivas, la solidez de la alianza terapéutica (Brorson et al., 2013), la habilidad

para lidiar con el craving (Vuoristo-Myllys et al., 2013) o el diagnóstico de patología dual (Ghosh et al., 2020).

Resulta interesante señalar que en los pocos pacientes que pudieron ser contactados seis meses luego del alta, salvo la dimensión del ASI que mide problemas psicológicos, el resto de las dimensiones evaluadas permanecía en valores similares a los observados al concluir el tratamiento. Este dato, aunque alentador porque parecería expresar que no se registraron recaídas luego del alta (un fenómeno frecuente en el TUS), debe ser interpretados con cautela ya que bien podría estar mostrando un sesgo consistente en que solo los participantes que no recayeron o que conservaron los beneficios del programa aceptaron ser evaluados.

En conclusión, en este estudio, uno de los pocos realizados en Latinoamérica, concierne a la eficacia de un programa ambulatorio intensivo de 12 meses de duración destinado al tratamiento del TUS, demostramos una mejoría en cinco de las siete dimensiones de la escala ASI así como en las cuatro categorías del cuestionario WHOQOL-Bref, con lo que demostramos la hipótesis puesta a prueba. Resulta interesante destacar que la adherencia al tratamiento fue de más del 60%.

Nuestra investigación tiene algunas limitaciones, siendo la más relevante el tamaño de la muestra y el contexto pandémico en el que gran parte fue desarrollada. Sin embargo, dado que falta evidencia acerca de la eficacia de los abordajes terapéuticos para TUS en nuestra región, las coincidencias y diferencias entre nuestros hallazgos y los publicados por otros autores en países desarrollados parecen sumar al conocimiento sobre el tema.

Finalmente, nos gustaría enfatizar el efecto que el proceso de investigación en sí mismo tuvo en el equipo tratante. Los resultados que se fueron obteniendo a lo largo del año de seguimiento motivaron la reflexión de los profesionales acerca de la práctica asistencial que estaban desarrollando e, incluso, en no pocas ocasiones los orientó a perfeccionar el tratamiento ofrecido para ajustarlo con más precisión a las necesidades de cada participante.

Conflictos de interés: FP, GI, RF, RG, OSM, LG, MM, VG, BR, MH, DMBC y LG desarrollan sus tareas en el Dispositivo Pavlovsky, sitio en el que se llevó a cabo el estudio. En vista de esta condición, podría darse un conflicto de intereses. Sin embargo, declaran que el interés por conocer los alcances y las limitaciones del tratamiento que proporcionan es genuino y en consecuencia los datos fueron obtenidos y analizados con objetividad. SW no tiene conflictos de intereses que declarar.

Agradecimientos y fuentes de financiamiento: los autores agradecen a los participantes en el estudio. SW reconoce los siguientes recursos de financiamiento PICT Start-UP 2018-0902 (ANPCyT, Argentina), PIP # 11220200102369CO (CONICET, Argentina), UBA-CYT 20020170100017BA (Universidad de Buenos Aires, Argentina).

Referencias bibliográficas

- Abraham, K.M., Chang, M.U.M., Van, T., Resnick, S.G., & Zivin, K. (2021). Employment after Vocational Rehabilitation Predicts Decreased Health Care Utilization in Veterans with Mental Health Diagnoses. *Military Medicine*, 186(9), 850–857. <https://doi.org/10.1093/milmed/usab113>
- Bottlender, M., & Soyka, M. (2005). Efficacy of an intensive outpatient rehabilitation program in alcoholism: Predictors of outcome 6 months after treatment. *European Addiction Research*, 11(3), 132–137. <https://doi.org/10.1159/000085548>
- Bronson, H. H., Ajo Arnevik, E., Rand-Hendriksen, K., & Duckert, F. (2013). Drop-out from addiction treatment: A systematic review of risk factors. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1010–1024. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.007>
- Calvo, F., Carbonell, X., Valero, R., Costa, J., Turró, O., Giralt, C., & Ramirez, M. (2018). Early drop-outs and retentions in substance abuse outpatient clinics: a cross-sectional comparative study of factors that increase or decrease adherence. *Atencion Primaria*, 50(8), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.06.006>
- Center for Substance Abuse Treatment. (2006). Substance Abuse : Clinical Issues in Intensive Outpatient Treatment. Treatment Improvement Protocol Series 47. Rockville, MD, US: DHHS.
- de Moura, A. P., e Sousa, H. F. P., Dinis, M. A. P., Ferros, L. L., Jongelen, I., & Negreiros, J. (2021). Outpatient Drug and Alcohol Treatment Programs: Predictors of Treatment Effectiveness. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 19(5), 1452–1467. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00235-x>
- Dunigan, R., Acevedo, A., Campbell, K., Garnick, D., Horgan, C., Huber, A., ... Ritter, G. (2014). Engagement in outpatient substance abuse treatment and employment outcomes. *J Behav Health Serv Res*, 41(1). <https://doi.org/doi:10.1007/s11414-013-9334-2>
- Essock, S. M., Mueser, K. T., Drake, R. E., Covell, N. H., McHugo, G. J., Frisman, L. K., ... Swain, K. (2006). Comparison of ACT and standard case management for delivering integrated treatment for co-occurring disorders. *Psychiatric Services*, 57(2), 185–196. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.57.2.185>
- Faur, R., Irazoqui, G., Pavlovsky, F., & Wikinski, S. (2021). Expanding accessibility: Outpatient intensive treatment for substance use disorder during covid-19 pandemic. *Drug and Alcohol Dependence*, 218(September 2020), 108359. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108359>
- Ferrando, I., Bobes, J., Gilbert, J., Soto, M., & Soto, O. (2000). MINI International Neuropsychiatric Interview. Versión en Español 5.0.0. Retrieved from <http://www.academia.cat/files/425-7297-DOCUMENT/MinientrevistaNeuropsiquiatriaInternacional.pdf>
- Finnerty, A. (2020). Spanish-Argentinian-WHOQOL-BREF. Retrieved from <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-bref/spanish-argentinian-whoqol-bref>
- Fishman, J., Reynolds, T., & Riedel, E. (1999). A retrospective investigation of an intensive outpatient substance abuse treatment program. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 25(2), 185–196. <https://doi.org/10.1081/ADA-100101854>
- García Valencia, J., & Méndez Villanueva, M. P. (2014). Factores asociados al abandono temprano del tratamiento de trastornos por uso de sustancias en una institución de Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 43(1), 7–17. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)70037-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)70037-X)
- Ghosh, A., Sharma, N., Subodh, B. N., Basu, D., Mattoo, S. K., & Pillai, R. R. (2020). Predictors of Dropout from an Outpatient Treatment Program for Substance Use Disorders in India: a Retrospective Cohort Study of Patients Registered over a 10-Year Period (2009–2018). *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00417-7>
- Gómez-Restrepo, C., Maldonado, P., Rodríguez, N., Ruiz-Gaviria, R., Escalante, M. Á., Gómez, R. Á., ... Blichtein-Winicki, D. (2017). Quality measurers of therapeutic communities for substance dependence: An international collaborative study survey in Latin America. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13011-017-0129-y>
- Greenfeld, S., Brooks, A., Gordon, S., Green, C., Cropp, F., McHugh, R., ... Miele, G. (2007). Substance Abuse Treatment Entry, retention and Outcome in Women: a Review of the Literature. *Drug Alcohol Depend*, 86(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.05.012>
- Guydish, J., Sorensen, J., Chan, M., Bostrom, A., Werdegar, D., & Acampora, A. (1999). A randomized trial comparing day and residential drug abuse treatment: 18-month outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(3), 428–434. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.3.428>
- Guydish, Joseph, Werdegar, D., Sorensen, J. L., Clark, W., & Acampora, A. (1995). A day treatment program in a therapeutic community setting: six-month Outcomes. The Walden House Day Treatment Program. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 12(6), 441–447. [https://doi.org/10.1016/0740-5472\(95\)02021-7](https://doi.org/10.1016/0740-5472(95)02021-7)
- Hubbard, R. L., Craddock, S. G., & Anderson, J. (2003). Overview of 5-year followup outcomes in the drug abuse treatment outcome studies (DATOS). *Journal of Substance Abuse Treatment*, 25(3), 125–134. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(03\)00130-2](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(03)00130-2)
- International Narcotics Control Board. (2017). Report 2017. Retrieved from <https://www.perennia.ca/wp-content/uploads/2018/11/Industry-Report-2017.pdf>
- Krampe, H., Spies, C. D., & Ehrenreich, H. (2007). Outpatient long-term intensive therapy for alcoholics (OLITA): a successful biopsychosocial approach to the treatment of alcoholism. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(4), 399–412. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01519.x>
- Lappan, S. N., Brown, A. W., & Hendricks, P. S. (2019). Dropout rates of in-person psychosocial substance use disorder treatments: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 115(2), 201–217. <https://doi.org/10.1111/add.14793>
- López-Goñi, J. J., Fernández-Montalvo, J., & Arteaga, A. (2012). Addiction treatment dropout: Exploring patients' characteristics. *American Journal on Addictions*, 21(1), 78–85. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00188.x>
- Manning, V., Garfield, J. B. B., Lam, T., Allsop, S., Berends, L., Best, D., ... Lubman, D. I. (2019). Improved Quality of Life Following Addiction Treatment Is Associated with Reductions in Substance Use. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1407. <https://doi.org/10.3390/jcm8091407>
- McKay, J. R., Van Horn, D., Rennett, L., Drapkin, M., Ivey, M., & Koppenhaver, J. (2013). Factors in sustained recovery from cocaine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(2), 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.02.007>
- Mckowen, J., Carrellas, N., Zulauf, C., Ward, E. N., Fried, R., & Wilens, T. (2017). Factors associated with attrition in substance using patients enrolled in an intensive outpatient program. *American Journal on Addictions*, 26(8), 780–787. <https://doi.org/10.1111/ajad.12619>
- McLellan, A., Grissom, G., Zanis, D., Randall, M., Brill, P., & O'Brien, C. (1997). Problem-Service "Matching" in addiction treatment. A prospective Study in 4 Programs. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 730–735.

- McLellan, A., Kushner, H., & Meetzger, D. (1992). The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat*, 9(3), 199–213.
- Mee-Lee, D., Shulman, G.D., Callahan, J. F., Fishman, M., Gastfriend, D., & Hartman, R.d Hunsicker, R. . E. (2001). *Patient Placement Criteria for the Treatment of Substance-Related Disorders* (2nd ed.). American Society of Addiction Medicine.
- Palmer, R., Murphy, M., Piselli, A., & Ball, S. (2009). Substance abuse treatment drop-out from client and clinician perspectives. *Substance Use Misuse*, 44(7), 1021–1038. <https://doi.org/10.1080/10826080802495237.Substance>
- Rychtarik, R. G., Connors, G. J., Whitney, R. B., McGillicuddy, N. B., Fitterling, J. M., & Wirtz, P. W. (2000). Treatment settings for persons with alcoholism: Evidence for matching clients to inpatient versus outpatient care. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(2), 277–289. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.68.2.277>
- Schneider, R., Mittelmeier, C., & Gadish, D. (1996). Day versus inpatient treatment for cocaine dependence: An experimental comparison. *The Journal of Mental Health Administration*, 23(2), 234–245. <https://doi.org/10.1007/bf02519114>
- Simpson, D. D., Joe, G. W., & Rowan-Szal, G. A. (1997a). Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 47(3), 227–235. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(97\)00099-9](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(97)00099-9)
- Simpson, D. D., Joe, G. W., & Rowan-Szal, G. A. (1997b). Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes 1. *Drug and Alcohol Dependence*, 47, 227–235. Retrieved from www.ibr.tcu.edu
- Stark, M. J. (1992). Dropping out of substance abuse treatment: A clinically oriented review. *Clinical Psychology Review*, 12(1), 93–116. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(92\)90092-M](https://doi.org/10.1016/0272-7358(92)90092-M)
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2018). National Survey of Substance Abuse Treatment Services (N-SSATS): 2017. Data on Substance Abuse Treatment Facilities. Retrieved from <http://oas.samhsa.gov/nssats2k7/nssats2k7toc.cfm>
- Tiet, Q. Q., Ilgen, M. A., Byrnes, H. F., Harris, A. H. S., & Finney, J. W. (2007). Treatment setting and baseline substance use severity interact to predict patients' outcomes. *Addiction*, 102(3), 432–440. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01717.x>
- Tiffany, S., Friedman, L., Greenfield, S., Hasin, D., & Jackson, R. (2012). Beyond Drug Use: a Systematic Consideration of Other Outcomes in Evaluations of Treatments for Substance Use Disorders. *Addiction*, 107(4), 709–718. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03581.x.Beyond>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). Normas Internacionales para el Tratamiento de Trastornos por el Uso de Drogas. Retrieved from https://www.unodc.org/documents/UNODC-WHO_International_Treatment_Standards_Spanish.pdf
- Veach, L. J., Remley, T. P., Sola, M., Kippers, M. E., & Sorg, J. D. (2000). Retention Predictors Related to Intensive Outpatient Programs for Substance Use Disorders. *Am. J. Drug and Alcohol Abuse*, 26(3), 417–428. Retrieved from www.dekker.com
- Vigo, D., Jones, L., Thornicroft, G., & Atun, R. (2020). Burden of Mental, Neurological, Substance Use Disorders and Self-Harm in North America: A Comparative Epidemiology of Canada, Mexico, and the United States. *Canadian Journal of Psychiatry*, 65(2), 87–98. <https://doi.org/10.1177/0706743719890169>
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*, 3(2), 171–178. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
- Vuoristo-Myllys, S., Lahti, J., Alho, H., & Julkunen, J. (2013). Predictors of Dropout in an Outpatient Treatment for Problem Drinkers Including Cognitive-Behavioral Therapy, and the Opioid Antagonist Naltrexone. *J Stud Alcohol Drugs*, 74, 894–901.
- Witbrodt, J., Bond, J., Kaskutas, L. A., Weisner, C., Jaeger, G., Pating, D., & Moore, C. (2007). Day Hospital and Residential Addiction Treatment: Randomized and Nonrandomized Managed Care Clients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(6), 947–959. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.75.6.947>

Protocolo Unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales en formato virtual y grupal en Argentina: tres meses de seguimiento de un estudio piloto

Unified Protocol for the transdiagnostic treatment of emotional disorders in virtual and group format in Argentina: three months follow-up of a pilot study

Milagros Celleri¹, Camila Florencia Cremades², Lautaro Rojas³, Cristian Javier Garay⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.482>

Resumen

Introducción: El Protocolo Unificado (PU) es una intervención psicoterapéutica que ha demostrado ser efectiva para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales, tanto en formato individual como grupal. Recientemente, comenzó a estudiarse su aplicación de manera virtual a través de teleterapia. En un estudio piloto previo realizado en Argentina en una muestra de 7 sujetos se observaron disminuciones significativas en niveles de depresión, dificultades en la regulación emocional, desesperanza y afecto negativo y un aumento significativo en calidad de vida luego de haber aplicado el PU en formato virtual y grupal a personas con trastornos emocionales. **Método:** El presente trabajo pretende evaluar el mantenimiento a los tres meses de los resultados observados en dicho estudio. **Resultados:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas, lo que da cuenta de un mantenimiento de los resultados alcanzados. **Discusión:** El PU se presenta como una intervención prometedora para el tratamiento de trastornos emocionales en formato virtual y grupal, aunque se requiere mayor investigación con el objetivo de generalizar los resultados.

Palabras clave: Protocolo Unificado - Trastornos Emocionales - Seguimiento.

Abstract

Introduction: The Unified Protocol (UP) is a psychotherapeutic intervention that has proven to be effective for the transdiagnostic treatment of emotional disorders, both in individual and group format. Recently, its virtual application through teletherapy has begun to be studied. In a previous pilot study carried out in Argentina in a sample of 7 subjects, significant decreases were observed in levels of depression, difficulties in emotional regulation, hopelessness and negative affect and a significant increase in quality of life after having applied the PU in virtual and group format to people with emotional disorders. **Method:** The present work aims to evaluate the maintenance of the results observed in this study after three months. **Results:** No statistically significant differences were observed in any of the variables analyzed, which shows that the results achieved have been maintained. **Discussion:** The UP is presented as a promising intervention for the treatment of emotional disorders in a virtual and group format, although further research is required in order to generalize the results.

Keywords: Unified Protocol - Emotional Disorders - Follow-up.

RECIBIDO 3/11/2022 - ACEPTADO 6/2/2023

¹Licenciada en Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Psicología Clínica y Terapia Cognitiva-Conductual (UBA). Docente e Investigadora en Proyecto de Desarrollo Estratégico, Facultad de Psicología, UBA. ORCID: 0000-0002-0102-339X

²Licenciada en Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Becaria de maestría UBACYT. Docente e Investigadora en Proyecto de Desarrollo Estratégico, Facultad de Psicología, UBA. ORCID: 0000-0002-1051-6073

³Licenciado en Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA).

⁴Doctor, Licenciado y Profesor en Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Profesor Adjunto Regular, Facultad de Psicología, (UBA). Director de Proyecto de Desarrollo Estratégico, Secretaría de Ciencia y Técnica, UBA. ORCID: 0000-0003-4082-8876

Autora correspondiente:

Milagros Celleri

mcelleri@psi.uba.ar



Introducción

El Protocolo Unificado (PU) es una intervención de carácter cognitivo-conductual basada en la regulación emocional. Fue publicado en el año 2011 por Barlow et al. y diseñado con el objetivo de abordar los trastornos emocionales (TE) de manera transdiagnóstica. Una reciente conceptualización de los trastornos emocionales incluye a los trastornos de ansiedad, de depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático, ya que comparten en su etiología y mantenimiento dificultades en la regulación emocional (Bullis et al., 2019). Pretende intervenir sobre el neuroticismo, el rasgo temperamental nuclear de estos trastornos (Barlow et al., 2014).

El PU consta de cinco módulos centrales de tratamiento en los que se enseñan diferentes habilidades de regulación emocional: conciencia plena, flexibilidad cognitiva, conductas alternativas, exposición a sensaciones físicas, exposición emocional. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los TE en formato individual, mostrando resultados similares a los protocolos específicos para cada uno de los trastornos, aunque con menores tasas de abandono (Barlow et al., 2017) y manteniendo dichos resultados en el seguimiento a 12 meses (Eustis et al., 2020). Además, ha demostrado ser adaptable al formato grupal, con resultados equivalentes a su aplicación individual en diversos estudios internacionales (Bullis et al., 2015; Laposá et al., 2017; Osma et al., 2015; Osma et al., 2021).

Al momento de redactar este trabajo, en Argentina se publicaron dos investigaciones acerca de la utilización del PU en formato grupal. En una, se lo aplicó de manera piloto en formato presencial, encontrando resultados similares a investigaciones previas (Grill et al., 2017). En la otra, se lo aplicó de manera virtual, también durante un estudio piloto, con resultados alentadores acerca de su adaptabilidad y utilidad clínica (Celleri et al., en prensa). En ninguno de estos estudios se ha evaluado el mantenimiento de los resultados en el mediano o largo plazo.

Si bien el PU ha demostrado ser eficaz tanto en formato individual como grupal en estudios internacionales, pocas investigaciones han indagado el mantenimiento de estos resultados a lo largo del tiempo. Al momento, dos estudios han evaluado el mantenimiento de sus efectos en el plazo de seis y doce meses respectivamente, con buenos resultados, llevados adelante en población anglosajona (Barlow et al., 2017; Eustis et al., 2020) y española (Osma et al., 2021).

En el presente estudio se reportan los resultados a los tres meses de seguimiento de un estudio previo, no

controlado, en el que se aplicó el PU en formato virtual y grupal en Argentina (Celleri et al., en prensa). Hasta el momento, este es el primer estudio en evaluar los resultados obtenidos a los tres meses de una intervención basada en el PU en este formato en latinoamérica.

Materiales y métodos

El objetivo del estudio original fue evaluar la utilidad clínica de la aplicación virtual y grupal del PU. Para ello se realizó un estudio cuasiexperimental con medidas pre y post tratamiento (n=7) aplicando el PU vía teleterapia en formato grupal (Celleri et al., en prensa). El estudio estuvo enmarcado en un proyecto PDE-UBACYT de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires y no presentó costo alguno para los participantes. Adicionalmente, fue aprobado por el Comité de Conductas Responsables de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires. Todos los sujetos participantes firmaron un consentimiento informado enmarcado en la Ley de Derechos del Paciente y la Declaración de Helsinki.

Un total de 7 sujetos del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) que cumplían criterios para al menos un trastorno emocional participaron del estudio. Todos los participantes recibieron un tratamiento sincrónico grupal vía teleterapia basado en el PU de 11 sesiones. Los resultados mostraron una reducción significativa en los niveles de depresión, desesperanza, dificultades en la regulación emocional y afecto negativo y un aumento significativo en la calidad de vida. Ver el artículo original para más información acerca de la muestra, aspectos metodológicos y resultados (Celleri et al., en prensa).

Instrumentos

- **Inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory II [BDI II]; Beck et al., 1996; adaptación argentina de Brenlla & Rodríguez, 2006).** El BDI II es un cuestionario que mide la gravedad de los síntomas depresivos. Consta de 21 ítems y cada ítem está medido en una escala de tipo Likert de 4 opciones de 0 (en absoluto) a 3 (severamente, casi no podía soportarlo). Fue validado y adaptado a la población argentina presentando una adecuada consistencia interna con un coeficiente alfa de Cronbach de .88.
- **Inventario de ansiedad de Beck (Beck Anxiety Inventory [BAI]; Beck et al., 1988; adaptación argentina de Vizioli & Pagano, 2020).** El BAI es un inventario que mide la gravedad de síntomas ansiosos. Se compone de 21 ítems y cada ítem

responde a un síntoma de ansiedad. Cada ítem se califica en una escala de formato de respuesta Likert que va desde 0 (para nada) a 4 (me molestó mucho). El instrumento fue adaptado y validado al contexto argentino presentando un coeficiente alfa de Cronbach de 0.93.

- **Escala breve de afectividad positiva y negativa (Positive and Negative Affect Schedule [PANAS]; Thompson, 2007; adaptación argentina de Moriondo et al., 2012).** El inventario PANAS mide el afecto de manera dimensional (afecto negativo y afecto positivo). Esta versión del instrumento integra cuatro dimensiones: afecto positivo rasgo (cinco ítems), afecto negativo rasgo (cinco ítems), afecto positivo estado (cinco ítems) y afecto negativo estado (cinco ítems). Cada ítem está medido en una escala de tipo Likert que va de 1 (muy poco o nada) a 5 (mucho o totalmente). Presenta un coeficiente alfa de Cronbach de .73 (Alfa de Cronbach de .84 para Afecto Negativo y .75 para Afecto Positivo).
- **Índice Multicultural de Calidad de Vida (Quality of life index [MQLI]; Mezzich, et al, 2011; adaptación argentina de Jatuff, Zapata-Vega, Montenegro & Mezzich, 2015).** Se construyó con el objetivo de evaluar la calidad de vida de forma breve. Consta de 10 ítems, autoadministrado, siendo cada ítem una subdimensión que se mide con una escala de tipo Likert de 1 (malo) a 10 (excelente). A mayor puntaje, mayor calidad de vida percibida. El instrumento fue adaptado y validado al contexto argentino, presentando un alfa de Cronbach de .85.
- **Escala de dificultades en la regulación emocional (Difficulties in Emotion Regulation Scale [DERS]; Gratz & Roemer, 2004; adaptación argentina de Cremades et al., 2021).** La misma evalúa el grado en que las personas utilizan diversas estrategias de regulación emocional. La escala adaptada cuenta con 30 ítems autoadministrados con un formato de respuesta de tipo Likert de 5 opciones, de 1 (casi nunca) a 5 (casi siempre). La escala presenta buena consistencia interna ($\alpha = .94$).
- **Escala de Desesperanza de Beck (Beck Hopelessness Scale [BHS]; Beck & Steer, 1988; adaptación argentina de Mikulic et al., 2009).** El inventario mide el pesimismo y la desesperanza, teniendo en cuenta que tales constructos son predictores de la conducta suicida. Consta de 20 ítems con formato de respuesta verdadero/falso. Puntúa de 0 a 20, donde los puntajes más elevados representan la presencia de una alta desesperanza. El instrumen-

to fue adaptado y validado en Argentina y presenta un alfa de Cronbach de .78.

- **Escala de Atención y Conciencia Plena (Mindfulness Attention Awareness Scale [MAAS]; Brown & Ryan, 2009; adaptación argentina de Montes et al., 2014).** Es una escala diseñada con el objetivo de medir el nivel de atención y conciencia del momento presente. Consta de 15 ítems en los que se presentan situaciones generales y específicas de ausencia de conciencia plena. Cada ítem consta de 6 opciones de respuesta que van de 1 (casi siempre) a 6 (casi nunca) en una escala tipo Likert. Puntajes más altos indican mayores niveles de mindfulness. En su versión argentina presenta un alfa de Cronbach de .84.
- **Cuestionario de Personalidad IPIP-FFM (IPIP-FFM Questionnaire of Personality; Goldberg, 1999; adaptación argentina de Cupani, 2009).** Es un cuestionario diseñado para medir los cinco grandes factores de personalidad (neuroticismo, extraversión, apertura, amabilidad y responsabilidad). Consta de 50 ítems divididos en 5 escalas. Para cada uno se debe indicar el nivel de precisión de la descripción en una escala de tipo Likert de 5 opciones que va desde 1 (muy en desacuerdo) a 5 (muy de acuerdo). Para el presente estudio solo fue utilizada la escala de neuroticismo, que en su versión argentina presenta un alfa de Cronbach de .70.
- **Cuestionario ad-hoc para medir la frecuencia del uso de habilidades.** Se les preguntó por la frecuencia de uso el último mes de las cinco habilidades trabajadas en el protocolo (conciencia emocional plena, flexibilidad cognitiva, oposición a las conductas emocionales, exposición interoceptiva y exposición en vivo) con un formato de respuesta de tipo likert de 1 (nunca) a 10 (mucho).

Análisis estadísticos

Se compararon los resultados obtenidos por los participantes en las escalas administradas al finalizar la intervención con los resultados obtenidos a los tres meses de seguimiento. Todos los análisis fueron realizados utilizando IBM SPSS (Versión 22.0). Para realizar la comparación entre las variables se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Resultados

Indicadores clínicos

La *Tabla 1* muestra las medias y desviación estándar de las variables clínicas evaluadas a las 11 semanas (post-tratamiento) y a los tres meses de seguimiento.

Tabla 1. Medias, desviaciones estándar y Test de Wilcoxon

Variable	Post (n=4)		3 meses (n=4)	
	M (SD)	M (SD)	Z	P
BDI	10,75 (6,94)	8 (3,65)	-,730	.465
BAI	5,5 (6,02)	7,75 (4,19)	-1,289	.197
BHS	5 (3,55)	10 (1,41)	-1,461	.144
DERS	53 (4,2)	58 (4,9)	-1,841	.066
MQLI	73,25 (15,08)	65 (12,83)	-1,461	.144
MAAS	60,5 (2,38)	54,75 (11,05)	-,736	.461
IPIP	29 (6,68)	28,5 (6,55)	-,000	.99
PANAS				
PANAS-R-AN	12,5 (5,48)	12,5 (4,04)	-,365	.715
PANAS-R-AP	14,75 (2,63)	15 (2,83)	-,184	.854
PANAS-E-AN	9,25 (4,65)	11,25 (4,27)	-1,841	.066
PANAS-E-AP	13,25 (3,59)	14,5 (2,08)	-,184	.854

Nota: BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory; BHS = Beck Hopelessness Scale; DERS = Difficulties in Emotion Regulation Scale; MAAS = MQLI = Quality of life index; IPIP-FFM = Cuestionario de Personalidad; MASS = Escala de Atención y Conciencia Plena; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule.

También se presentan las comparaciones entre las variables evaluadas en el post-tratamiento y en el seguimiento a los tres meses.

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables evaluadas. Los niveles de depresión, calidad de vida, conciencia emocional plena, y neuroticismo disminuyeron levemente sin ser cambios significativos ($p > 0.05$). La ansiedad, desesperanza, dificultades en la regulación emocional, afecto positivo rasgo, afectivo positivo y negativo estado, presentaron un leve aumento sin ser significativo ($p > 0.05$). La media de la variable afecto negativo estado permaneció sin variaciones. Las variables ansiedad y depresión permanecieron por debajo del punto de corte clínico (<10) para la población argentina.

Uso de habilidades aprendidas

Los participantes reportaron la frecuencia de uso de las habilidades aprendidas durante el último mes en una escala de tipo Likert del 1 (nunca) al 10 (mucho).

En el seguimiento a los 3 meses puntuaron un promedio de utilización de la conciencia emocional plena de 3.75. En cuanto a la utilización de la flexibilidad cognitiva reportaron un promedio de uso de 6. La habilidad de oponerse a las conductas emocionales presentó un promedio de 4.75. Por su parte, reportaron un promedio de la utilización de la exposición interoceptiva de 2.5. Por último, la utilización de la exposición en vivo presentó un promedio de 4.5.

Discusión y conclusiones

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el mantenimiento a mediano plazo (tres meses) de los resultados obtenidos de la aplicación del PU de manera piloto en formato grupal y virtual en población argentina. El mantenimiento de los resultados obtenidos a partir de las intervenciones psicológicas resulta de particular relevancia ya que las mismas tienen por objetivo ser duraderas en el tiempo previniendo las recaídas una vez finalizado el tratamiento.

En los resultados obtenidos en el presente trabajo no se han hallado diferencias significativas en ninguna de las variables ($p > .05$) con respecto a la finalización del tratamiento, lo cual confirma la hipótesis de que los resultados hallados se mantuvieron luego de tres meses. Si bien algunas variables presentaron una ligera disminución (depresión) o aumento (ansiedad), ninguna superó el puntaje de corte clínico, lo cual mantiene la hipótesis del mantenimiento de la remisión sintomática. En cuanto al uso de habilidades durante el último mes, las más utilizadas fueron las habilidades de flexibilidad cognitiva y de conciencia emocional plena, mientras que la menos utilizada por los participantes fue la de exposición interoceptiva.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, el número de participantes es pequeño ya que el estudio original es un estudio piloto y eso dificulta la generalización de los resultados. Es importante replicar el estudio con un mayor número de sujetos dado que la interpretación de los resultados obtenidos resulta limitada y frágil. En el seguimiento a los tres meses, no resultó posible contactar a uno de los participantes, lo cual resultó en una disminución aún mayor del tamaño de la muestra. A los seis meses, el equipo contactó a los cuatro participantes restantes, pero no obtuvo respuesta de ninguno para continuar con el seguimiento. Resulta de particular relevancia para futuras líneas de investigación explorar el motivo de los abandonos en las respuestas con el objetivo de poder realizar un seguimiento confiable a un mayor número de participantes.

Es probable que la extensión de las medidas utilizadas influya en la motivación de los participantes en continuar completando escalas luego de finalizar el tratamiento. Es por este motivo que se propone para los próximos trabajos reducir la cantidad de escalas de seguimiento a los indicadores psicopatológicos específicos como ansiedad y depresión.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Agradecimientos: el presente trabajo es el resultado parcial de un proyecto de investigación acreditado y financiado por la Universidad de Buenos Aires (PDE 21.2021 "Intervención psicológica online para personas con trastornos gastrointestinales funcionales y sintomatología psicológica asociada").

Referencias bibliográficas

- Barlow, D. H., Farchione, T. J., Fairholme, C. P., Ellard, K. K., Boisseau, C. L., Allen, L. B., & Ehrenreich-May, J. (2011). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: Therapist guide. Oxford University Press.
- Barlow, D. H., Farchione, T. J., Bullis, J. R., Gallagher, M. W., Murray-Latin, H., Sauer-Zavala, S., Bentley, M. A., Thompson-Hollands, J., Conklin, L. R., Boswell, J. F., Ametaj, A., Carl, J. R., Bottcher, H. T. & Cassiello-Robbins, C. (2017). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: A randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 74(9), 875-884. <http://doi.org/10.1093/med-psych/9780190255541.003.0001>
- Barlow, D. H., Sauer-Zavala, S., Carl, J. R., Bullis, J. R., & Ellard, K. K. (2014). The nature, diagnosis, and treatment of neuroticism: Back to the future. *Clinical Psychological Science*, 2(3), 344-365. <http://doi.org/10.1177%2F2167702613505532>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. (1988). Beck Anxiety Inventory [Database record]. APA PsycTests.
- Beck, A. y Steer, R. (1988). *Beck Hopelessness Scale. Manual*. The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [Database record]. APA PsycTests.
- Brenlla, M. E., & Rodríguez, C. M. (2006). Adaptación argentina del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II). *Paidós*
- Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2009). The mindfulness attention awareness scale (MAAS). Acceptance and commitment therapy. *Measures Package*, 82. https://www.ueb.ro/psihologie/files/Psihologie_pozitiva_teste_si_sca-le.pdf#page=82
- Bullis, J. R., Sauer-Zavala, S., Bentley, K. H., Thompson-Hollands, J., Carl, J. R., & Barlow, D. H. (2015). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: preliminary exploration of effectiveness for group delivery. *Behavior Modification*, 39(2), 295-321. <http://doi.org/10.1177/0145445514553094>
- Bullis, J. R., Boettcher, H., Sauer-Zavala, S., Farchione, T. J., & Barlow, D. H. (2019). What is an emotional disorder? A transdiagnostic mechanistic definition with implications for assessment, treatment, and prevention. *Clinical psychology: Science and practice*, 26(2), e12278. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12278>
- Celleri, M., Cremades, C. F., Rojas, R. L., Garay, C. J., Osma, J. L. (2022). Pilot Study on the Clinical Usefulness and Acceptability of the Unified Protocol for the Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders in Online and Group format in Argentina. [Manuscrito enviado para publicación]. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.
- Cremades, C. F., Garay, C. J., Etchevers, M. J., Muiños, R., Peker, G. M., & Penedo, J. M. G. (2021). Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS): Adaptation and validation for its use in adults in the Metropolitan Area of Buenos Aires (Argentina) [Escala de Dificultades en la Regulación Emocional (Difficulties in Emotion Regulation Scale [DERS]): Adaptación y validación para su uso en adultos en el Área Metropolitana de Buenos Aires (Argentina)].
- Cupani, M. (2009). El cuestionario de Personalidad IPIP-FFM: Resultados preliminares de una adaptación en una muestra de preadolescentes argentinos. *Perspectivas en Psicología*, 6, 51-58. https://www.researchgate.net/profile/Marcos-Cupani/publication/274716961_The_IPIP-FFM_Questionnaire_of_Personality_Preliminary_results_for_the_adaptation_in_a_sample_of_young_Argentinean_adolescents/links/5527c3ec0cf2e089a3a1c57d/The-IPIP-FFM-Questionnaire-of-Personality-Preliminary-results-for-the-adaptation-in-a-sample-of-young-Argentinean-adolescents.pdf
- Eustis, E. H., Gallagher, M. W., Tirpak, J. W., Nauphal, M., Farchione, T. J., & Barlow, D. H. (2020). The Unified Protocol compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: 12-month follow-up from a randomized clinical trial. *General hospital psychiatry*, 67, 58-61. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.012>
- Goldberg, L. R. (1999). A broad-bandwidth, public domain, personality inventory measuring the lower-level facets of several five-factor models. *Personality psychology in Europe*, 7(1), 7-28. <http://admin.umt.edu.pk/Media/Site/STD/FileManager/OsamaArticle/26august2015/A%20broad-bandwidth%20inventory.pdf>
- Gratz, K. L., & Roemer, L. (2004). Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, 26(1), 41-54. <https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94>
- Grill, S. S., Castañeiras, C., & Fasciglione, M. P. (2017). Aplicación grupal del Protocolo Unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales en población argentina. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 22(3), 171-181. <http://doi.org/10.5944/rppc.vol.22.num.3.2017.18122>
- Jatuff, D., Zapata-Vega, M. I., Montenegro, R., & Mezzich, J. E. (2015). El índice multicultural de calidad de vida en Argentina: un estudio de validación. *Actas Esp Psiquiatr*, 35(4): 253-258. <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/4774>
- Laposa, J. M., Mancuso, E., Abraham, G., & Loli-Dano, L. (2017). Unified protocol transdiagnostic treatment in group format: A preliminary investigation with anxious individuals. *Behavior modification*, 41(2), 253-268. <https://doi.org/10.1177/0145445516667664>
- Mezzich, J. E., Cohen, N. L., Ruyper, M. A., Banzato, C. E., & Zapata-Vega, M. I. (2011). The multicultural quality of life index: presentation and validation. *Journal of evaluation in clinical practice*, 17(2), 357-364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01609.x>
- Mikulic, I. M., Cassullo, G. L., Crespi, M. C., & Marconi, A. (2009). Escala de Desesperanza BHS (A. Beck, 1974): estudio de las propiedades psicométricas y baremización de la Adaptación Argentina. *Anuario de investigaciones*, 16, 365-373. <https://www.redalyc.org/pdf/3691/369139945034.pdf>
- Montes, S. A., Ledesma, R. D., García, N. M., & Poó, F. M. (2014). The mindful attention awareness scale (MAAS) in an Argentine population. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 47(1), 43-51. <https://doi.org/10.1177/0748175613513806>

- Moriondo, M., De Palma, P., Medrano, L. A., & Murillo, P. (2012). Adaptación de la Escala de Afectividad Positiva y Negativa (PANAS) a la población de adultos de la ciudad de Córdoba: análisis psicométricos preliminares. *Universitas Psychologica*, 11(1), 187-196. <https://doi.org/10.11144/javeriana.upsy11-1.aeap>
- Osma, J., Castellano, C., Crespo, E., & García-Palacios, A. (2015). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders in group format in a Spanish public mental health setting. *Psicología Conductual*, 23(3), 447. https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Osma/publication/286929549_The_unified_protocol_for_transdiagnostic_treatment_of_emotional_disorders_in_group_format_in_a_spanish_public_mental_health_setting/links/57494ebb08ae2e0dd3016c46/The-unified-protocol-for-transdiagnostic-treatment-of-emotional-disorders-in-group-format-in-a-spanish-public-mental-health-setting.pdf
- Osma, J., Peris-Baquero, O., Suso-Ribera, C., Sauer-Zavala, S. & Barlow, D. H. (2021). Predicting and moderating the response to the Unified Protocol: do baseline personality and affective profiles matter? *Cognitive Therapy and Research*, 45, 817-830. <https://doi.org/10.1007/s10608-021-10208-6>
- Thompson, E. R. (2007). Development and validation of an internationally reliable short-form of the positive and negative affect schedule (PANAS). *Journal of cross-cultural psychology*, 38(2), 227-242. <https://doi.org/10.1177/0022022106297301>
- Vizioli, N. A., & Pagano, A. E. (2020). Adaptación del Inventario de Ansiedad de Beck en población de Buenos Aires. *Interacciones*, 6(3), e171. <http://dx.doi.org/10.24016/2020.v6n3.171>

Prueba de síndrome de respuesta a niacina anormal en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: reivindicando la vía oral

Test for abnormal niacin response syndrome in schizophrenia: reclaiming the oral route

Francisco Carena¹, Pablo Martino², Cristian F.Vera³, José Bonet⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.483>

Resumen

Introducción: En pacientes esquizofrénicos (EZ) existe un síndrome de respuesta a niacina (ASRN) anormal en comparación con sujetos con otras enfermedades psiquiátricas y con individuos sanos. Sin embargo, la mayor parte de la literatura se basa en estudios que han utilizado pruebas de niacina por vía tópica, observándose, en cambio, menor cantidad de ensayos utilizando su administración por vía oral, a pesar de existir algunas ventajas comparativas con el uso de esta última vía. El objetivo fue determinar la sensibilidad de la prueba de niacina por vía oral como método de detección del ASRN en EZ. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado, conformando dos grupos, el grupo experimental o EZ, con 21 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según DSM-IV-TR SZ o trastorno esquizoafectivo, y el grupo CS, constituido por 20 controles sanos. Ambos grupos fueron expuestos a la prueba de niacina por vía oral y se aplicaron herramientas clínico-semiológicas para evaluar el SRN. **Resultados:** La prevalencia de ASRN fue del 90,5% en el grupo EZ, mientras que en el grupo CS fue nula (0%). **Conclusiones:** La administración oral de niacina fue sensible a la detección de ASRN en la esquizofrenia. Asimismo, la ASRN podría ser un fenómeno gradual y su prevalencia podría ser dosis-dependiente, siendo menor cuanto menor sea la dosis de niacina oral utilizada. Se necesitarán ensayos adicionales con muestras de mayor tamaño y aleatorizadas.

Palabras clave: Esquizofrenia - Niacina (ácido nicotínico) - Vía oral - Vía tópica - Rush cutáneo.

Abstract

Introduction: Although there is an abnormal presentation of Niacin Response Syndrome (ANRS) in schizophrenic patients (SZ) compared to subjects with other psychiatric illnesses and with healthy individuals. However, most of the literature is based on studies that have used tests of niacin topical administration, observing, on the other hand, less scientific production of its oral administration. The objective was to determine the sensitivity of the oral niacin test as a method of detecting ASRN in EZ. **Methods:** A non-randomized clinical trial was carried out. Two groups were formed, the experimental or SZ, with 21 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV-TR SZ or schizoaffective disorder, and the HC group, made up of 20 healthy controls. Both groups were exposed to an oral niacin test and clinical-semiological tools were applied to evaluate the NRS. **Results:** 90.5% of the SZ group presented ANRS. In contrast, no participant in the HC group presented ANRS (0%). **Conclusions:** Oral niacin administration was sensitive to

RECIBIDO 9/1/2023 - ACEPTADO 28/1/2023

¹Médico, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Magíster en Psicoimmunoneuroendocrinología, Universidad Favaloro, Argentina. Médico Director Hospital S.A.M.Co Crispi, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe, Argentina. ORCID: 0000-0003-0871-7017

²PhD en Psicología. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. ORCID: 0000-0002-5633-2050

³Médico Psiquiatra. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

⁴Médico Psiquiatra. Centro Estrés de la Fundación Favaloro. Director de la Maestría en Psicoimmunoneuroendocrinología, Universidad Favaloro, Argentina.

Autor correspondiente:

Francisco Carena

carenafrancisco@gmail.com



the detection of ASRN in schizophrenia. Likewise, ASRN could be a gradual phenomenon and its prevalence could be dose-dependent, being lower the lower the dose of oral niacin used. Further trials with larger and randomized samples will be needed.

Keywords: Schizophrenia - Niacin (nicotinic acid) - Oral use - Topical use - Skin rush.

Introducción

Tanto el consumo de niacina en forma oral, como su aplicación a través de una solución tópica de ésteres de ácido nicotínico, induce la síntesis de prostaglandinas, mediante su unión a un receptor acoplado a la proteína G (HCA2, GPR109A o HM74a) presente en queratinocitos y células de Langerhans. Esta unión activa a la fosfolipasa A2 que hidroliza los fosfolípidos de la membrana, lo que lleva a la liberación de ácido araquidónico (AA). A continuación, el AA libre se transforma en prostaglandina D2 y E2 con la consecuente vasodilatación y aparición del denominado rush cutáneo de respuesta a la niacina, “Skin Flush Response to Niacin”, o “Síndrome de respuesta a niacina” (SRN) (Messamore, 2003; Nadali et al., 2010).

Esta respuesta corporal que comienza unos 15 minutos luego ingerir niacina por primera vez se manifiesta como un síndrome transitorio caracterizado por rubor, calor, picazón y parestesias (sensación de hormigueos). Estos signos y síntomas, de la piel, son benignos y al principio son identificables en los pabellones auriculares, codos y nudillos para luego aparecer en la frente y descender al tórax y, a veces, a los pies. Raramente puede presentarse malestar intestinal y diarrea. Estos síntomas comienzan a disminuir y desaparecen en 1 a 2 horas luego de la ingesta de niacina (Ward et al., 1998). Con respecto a los mecanismos moleculares y celulares que suscitan este síndrome, resulta decisivo el aumento en la concentración de prostaglandinas que se eleva hasta cientos de veces luego del consumo de niacina, de hecho, muchas líneas de evidencia sugieren que las prostaglandinas son los mediadores obligados y probablemente exclusivos del SRN (Messamore, 2003). Asimismo, se confiere un rol central a la cascada de la vía PLA2/COX 2 (Messamore et al., 2010; Pike, 2005).

Síndrome de Respuesta a Niacina Anormal (ASRN) en la esquizofrenia

Curiosamente existe una anormal presentación del SRN en una subpoblación de pacientes con esquizofrenia (EZ), encontrándose éste abolido o disminuido

(Yao et al., 2016). El primer autor en relacionar el SRN con las prostaglandinas y proponer deliberadamente que la ASRN podría ayudar a identificar un subtipo de EZ fue David Horrobin. En 1980, Horrobin constató que, mientras la mayor parte de los individuos sanos experimentaron un marcado SRN en respuesta a una dosis de niacina de entre 100 y 300 mg administrada oralmente, una proporción sustancial de los esquizofrénicos no se ruborizaba ni presentaba alguna manifestación del SRN (Horrobin, 1980).

Consecuentemente, el ASRN ha ido adquiriendo notable relevancia en la comunidad científica debido a que su determinación señala una ventana que podría echar luz sobre los intrincados mecanismos fisiopatológicos de la EZ (Miller, & Dulay 2008; Xu, & Jiang, 2015). A su vez, constituiría un potencial biomarcador de un endofenotipo de la enfermedad (Horrobin, 1980; Yao et al., 2016). Respecto a esto último, se sugirió que podría utilizarse la prueba de ASRN como recurso diagnóstico de la EZ, así como en el diagnóstico diferencial entre la EZ y otras entidades psiquiátricas en sus etapas prodrómicas, particularmente en aquellos casos en los que la sintomatología no es clara ni concreta (Horrobin, 1980; Yao et al., 2016). Un dato no menor es que se ha observado que el ASRN no parece ser alterado por el uso de antipsicóticos y otras drogas (Goeree et al., 2005; Petrie et al., 1981).

Es importante resaltar que la prueba de ASRN en EZ ha sido replicada con éxito en varias cohortes, aunque, como se observa en *Tabla 1*, tanto las técnicas empleadas como los resultados varían considerablemente entre los distintos estudios (Sun et al., 2018).

Pruebas de ASRN en EZ: administración tópica y oral

La administración de niacina como agente de exposición para una prueba de determinación de ASRN puede hacerse por vía tópica (V.T.) u oral (V.O.), utilizándose históricamente la niacina cristalina como agente por V.O. y una solución acuosa de metil nicotinato para la V.T. Las primeras experiencias utilizaban niacina cristalina vía oral exclusivamente, sin embargo luego de que Ward (1998), introdujera el test tópico,

Tabla I. Estudios de prevalencia de ASRN en EZ y otros trastornos psiquiátricos

Estudio	Sujetos de estudio	País	Indicador de subgrupo	Indicador de corte	Prevalencia	Vía
Medición Cualitativa						
Horrobin (1980)	no disponible	Reino Unido	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	80.0%	V.O
Rybakowski & Waterle (1991)	32 EZ 18 DE	Polonia	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	24.0%	V.O
Glen et al. (1996)	126 EZ con predominancia de síntomas negativos	Reino Unido	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	52.0%	V.O
Medición Semi-Cuantitativa						
Ward et al. (1998)	35 EZ 22 CS	Reino Unido	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 5 min	Score = 0 o 1	83.0%	V.T
Puri et al. (2001)	21 EZ 20 CS	Reino Unido	Score de eritema cutáneo a 0.001 M a 15 min	Score = 0	90.0%	V.T
Puri et al. (2002)	27 EZ 26 CS	Reino Unido	Suma total del Score de eritema cutáneo	Score = ≤21	77.8%	V.T
Tabares et al. (2003)	38 EZ 28 CS	Brasil	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 o 1	23.7%	V.T
Smesny et al. (2003)	25 EZ 25 CS	Australia	Score de eritema cutáneo a los 11 min con 0.001 M y 0.1 M	No disponible	84.0%	V.T
Lin et al. (2007)	153 EZ 94 CS	Taiwán	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 Score = 0 o 1	13.7% 24.2%	V.T
Liu et al. (2007)	61 EZ 18 BP 40 CS	Taiwán	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 o 1	49.2%	V.T
Liya Sun et al. (2018)	63 TA 63 CS	China	Score de eritema cutáneo a 0.1 M a 15 min y puntaje total	Score a 0.1 M a los 15 min < 2.5 y punta < 20	23.3% 42.0%	V.T
Dandan Wang et al. (2021)	307 EZ 179 BP 127 DEUP 148 CS	China	Score de eritema cutáneo a 0.0001 M, 0.001 M, 0.01 M, y 0.1 M a 20 min y puntaje total	EC50 a 0.1 M >5	55.28%	V.T
Medición Cuantitativa						
Hudson et al. (1997)	33 EZ 18 BP 18 CS	Canadá	Índice Térmico	Índice ≤ 1.5	42.9%	V.T
Hudson et al. (1999)	23 EZ 30 CS	Canadá	Índice Térmico	Índice ≤ 1.5	43.0%	V.T
Smesny et al. (2003)	25 EZ 25 CS	Australia	Combinación de datos espectroscópicos con el valor min-paso calculado	No disponible	92.0%	V.T

Tabla 1. Estudios de prevalencia de ASRN en EZ y otros trastornos psiquiátricos (Continuación tabla 1 - página 27)

Estudio	Sujetos de estudio	País	Indicador de subgrupo	Indicador de corte	Prevalencia	Vía
Medición Cuantitativa						
Messamore et al. (2003)	27 EZ 21 CS	Polonia	log10(EC50), Fmin, Fmax	No disponible	84.0%	V.T
Ross et al. (2004)	27 EZ 26 BP 31 CS	Canadá	Delta F	Delta F ≤ 30	70.0%	V.T
Yao et al. (2016)	70 EZ 59 BP 87 HC 90 EZ 30 BP- DEM 93 CS	Estados Unidos	log10(EC50), Fmax	Por encima del percentil 90 del log10 (EC50) y dentro del percentil 60 de Fmax	31.0%	V.T

Nota: EZ, Esquizofrenia; DE, Depresión; BP, Trastorno BiPolar; DA, Trastorno del Ánimo; CS, Control Sano; BP-DEM, Bipolar y Depresión Mayor; DEUR, Depresión UniPolar; V.O., Vía Oral; V.T., Vía Tópica.

los estudios sobre ASRN en EZ que utilizaron la V.O cesaron casi por completo para volcarse a la V.T. lo que generó que el conocimiento actual que se tiene sobre la prueba oral de niacina en EZ sea mucho más limitado en comparación con el test tópico. Por lo tanto, es necesario incrementar el volumen de conocimiento acerca de la administración de niacina por V.O.

Además de la disparidad en el volumen de estudios sobre una y otra vía de administración para la determinación del ASRN en EZ, la necesidad de potenciar la investigación de la V.O. se apoya en que esta forma de administración ofrecería algunas ventajas comparativas respecto a la V.T. Entre las ventajas atribuibles a la V.O., en primer lugar cabe mencionar que la V.O. ha sido aceptada para su uso ambulatorio por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU., para utilizarse como tratamiento de dislipemias de difícil manejo y, en consecuencia, como terapia profiláctica para la enfermedad coronaria ya que reduce el colesterol, los triglicéridos y eleva el HDL colesterol (Fda Gov, 2013).

Además, posee mejor accesibilidad ya que se encuentra disponible como una medicación oral, por lo que puede ser obtenible por investigadores o especialistas fuera de centros de investigación altamente especializados.

En tercer lugar, la V.O. permite el uso de herramientas semiológicas que brindan un mayor espectro de variables que obligadamente se pierden en la V.T., y que suman información para discutir la pregunta aún no resuelta de si el SRN es un fenómeno binario de "todo o nada", o más bien una progresión matizada y gradual de síntomas. Para ahondar en este sentido, es necesario mencionar que la V.O. también desencade-

na respuestas adicionales a la del AA, como por ejemplo una respuesta serotoninérgica.

En cuarto lugar, prácticamente no presenta barreras técnicas ni requiere de preparativos especiales para su utilización como agente desencadenador de SRN, por lo que literalmente una prueba de niacina V.O. puede ser llevada a cabo en el consultorio de cualquier médico del primer nivel de atención. No obstante, a favor de la V.T., debe decirse que el tiempo de aplicación es menor, requiriendo solo unos pocos minutos, y reduce casi totalmente los efectos sistémicos de la V.O., así como el inconfort desencadenado por estos, por lo que resulta más confortable para el paciente. En base a lo expuesto, el objetivo del presente estudio consistió en determinar la sensibilidad de la prueba de niacina por V.O. como método de detección del ASRN en la EZ. La hipótesis propuesta sugiere que la prueba de niacina por V.O. resultará sensible a la determinación del ASRN en la EZ. A modo de objetivo secundario, y tras la exposición a la niacina por V.O., se analizará también la demora de iniciación del SRN, su intensidad y el SRN reactivo/no reactivo.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio experimental, del tipo ensayo clínico no aleatorizado, contando con un grupo experimental de pacientes con EZ, y el grupo de controles sanos o CS. Ambos grupos fueron expuestos a una ingesta de niacina por V.O. (variable independiente) y se evaluó inmediatamente después el SRN (variable dependiente).

Muestra

El grupo EZ quedó compuesto por 21 sujetos (edad M 48.6, DT 19.2, 53% mujeres). El criterio de inclusión fue tener diagnóstico de EZ o Trastorno Esquizoafectivo según criterios DSM-IV-TR de la entrevista clínica estructurada para pacientes con trastornos del eje I. Por su parte, el grupo control o CS quedó conformado por 20 sujetos (edad M 41.6, DT 11.8, 60% varones), y fue criterio de inclusión no tener antecedentes de eventos relacionado a un trastorno del eje I, de acuerdo con el DSM-IV-TR.

Fueron criterios de exclusión en ambos grupos (EZ o CS):

- Diagnóstico del DSM-IV-TR de dependencia a sustancias psicoactivas en los últimos 6 meses o abuso de sustancias en el pasado mes.
- Antecedentes de lesión craneal significativa.
- Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o esteroideos (inhibidores de la COX 2 y PLA2, respectivamente) o Niacina dentro de los 10 días previos al estudio.
- Embarazo,
- Persona sin tutor o responsable con falta de capacidad para entender el estudio y dar consentimiento informado escrito.
- Pacientes gemelos idénticos de un paciente diagnosticado como EZ.

Administración de Niacina

Los individuos de los 2 grupos (EZ y CS) recibieron una dosis V.O. de 375 mg de niacina cristalina (de liberación inmediata), con 100 ml de agua por la mañana, no habiendo ingerido anteriormente alimentos ni bebidas en un lapso mínimo de 6 horas. Luego fueron observados clínicamente por un lapso de 90 min en los que se recabaron los datos correspondientes.

Métodos de evaluación del SRN

Para la medición del SRN fueron utilizados métodos semiológicos, clínicos y un cronómetro.

Para determinar la presencia o ausencia del SRN, se utilizó la observación y constatación objetiva del signo "rubor" y mediante interrogatorio se recabó información sobre la presencia o no de la sintomatología "calor", "parestias" y "prurito". En base a ello se consideró:

- SRN reactivo (SRNr), cuando el SRN se manifestó luego de una única toma V.O. de niacina, independientemente de su periodo de tiempo y de su intensidad, y
- SRN no reactivo (SRNnr), cuando el SRN no se manifestó.

Por su parte, para tipificar el periodo de tiempo de iniciación del SRN se utilizó un cronómetro, que comenzaba a correr en el momento en el que el paciente ingería niacina y se detenía en el momento en el que el comienzo del SRN era clínicamente evidente. Se distinguió entre período inmediato (SRNi), en referencia al SRN de cualquier intensidad que se manifiesta dentro de los 30 minutos subsiguientes a la toma de 375 mg de niacina cristalina V.O., y período tardío (SRNt) por aquel que se manifiesta entre los 30 y 60 minutos posteriores a la toma de niacina.

Además, para cuantificar la intensidad del SRN, se utilizó una sencilla maniobra semiológica que toma de referencia a la superficie de la palma de la mano extendida del paciente como el 10% de su superficie corporal. Se diferenció entre SRN leve (SRN1) definido como un "rash" cutáneo que haya cubierto un área igual o menor al 10% de la superficie corporal total del paciente, pudiendo las sensaciones de calor y parestias estar presentes o no, independientemente de si se manifestaba de manera inmediata o tardía, y SRN moderado (SRN2) como un "rash" cutáneo que haya cubierto un área cutánea mayor al 10% de su superficie total, pudiendo las sensaciones de calor y parestias estar presentes o no, independientemente de si se manifestaba de manera inmediata o tardía.

Por último, y en base a la información previa, se diferenció entre SRN normal (SRNn), cuando el SRN se manifestaba dentro de los 60 minutos desde la ingesta de niacina, independientemente de si se manifiesta de manera inmediata, tardía, leve o moderada, y SRN anormal (ASRN), cuando el SRN era no reactivo o cuya reacción se manifiesta luego de 60 minutos de la ingesta de niacina.

Recolección de datos

Se reclutaron pacientes EZ (n=21) y CS (n=20), a los que, en ayuno de 6 hs. y por la mañana, se les dio a tomar 375 mg de Niacina cristalina (de liberación inmediata) V. O. Fueron convocados pacientes ambulatorios y también se trabajó con pacientes institucionalizados en el Sanatorio Psiquiátrico "Asociación Italiana de socorros mutuos José Mazzini", de la localidad de Carlos Pellegrini, provincia de Santa Fe. Cada paciente con EZ fue diagnosticado de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR. El procedimiento fue realizado en distintos días, de acuerdo a la disponibilidad horaria y a la comodidad de los participantes e investigadores.

Aspectos éticos y legales

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Provincial de Bioética del Ministerio de Salud, Gobierno de Santa Fe, República Argentina (registro

n° 936). Cada individuo ha leído o se le ha leído un consentimiento informado el cual fue firmado por él mismo o por su tutor/representante legal antes de participar activamente del estudio.

Análisis de datos

Los datos fueron almacenados en una planilla de Excel. Se calcularon frecuencias y porcentajes, y se elaboraron tablas de contingencias que permitieron comparar prevalencias entre ambos grupos (EZ y control).

Tal como indica la *Tabla 2*, la prevalencia de ASRN fue del 90,5% en el grupo EZ, mientras que en el grupo CS fue del 0%.

Discusión

El presente estudio se origina con motivo de determinar si la administración de niacina por V.O. es sensible al ASRN en pacientes esquizofrénicos, asunto relevante en función de disponer de mejores herramientas para el diagnóstico diferencial de esquizofrenia e identificación de potenciales biomarcadores. A tal efecto, se efectuó un ensayo clínico no aleatorizado en 21 sujetos con EZ y 20 controles, expuestos ambos grupos a una dosis V.O. de 375 mg de niacina. Nuestros resultados indican que 19 de los 21 sujetos del grupo con EZ (es decir el 90,5%) presentó ASRN, mientras que la prevalencia de ASRN en el grupo de CS fue nula. Profundizando en los hallazgos, de estos 19 pacientes esquizofrénicos con ASRN, la gran mayoría (n 17) presentó un SRN completamente aboli-

do (no reactivo), y solo los dos casos restantes manifestaron el SRN, aunque de forma alterada, una hora después de recibir la dosis de niacina. Estos resultados apoyan la hipótesis del estudio por la cual la administración de niacina por V.O. tiene buena sensibilidad al ASRN en población esquizofrénica.

En función de dar comparabilidad a nuestros resultados, cabe subrayar que el rango de prevalencia de ASRN informado por otros estudios que utilizaron la V.O. se ubica entre 24% y 80%, mientras que utilizando la V.T., de uso más frecuente, el rango oscila entre 23% y 90%. De manera que los resultados del actual estudio (90,5%) se encuentran por encima de muchos de los trabajos previos, y en especial de la producción científica asociada a la V.O. Específicamente, en base a la observación de los resultados de prevalencia de ASRN en estudios previos con administración de niacina V.O. y prosiguiendo con la comparación de nuestros hallazgos, proponemos que la prevalencia de ASRN podría tratarse de un fenómeno dosis dependiente, siendo ésta más baja cuanto más baja es la dosis ingerida. Nuestra premisa se apoya en las dosis reportadas por estudios previos. Así, Fiedler et al. y Wilson et al. utilizaron 25 mg y 100 mg de niacina, respectivamente, y ambos publicaron que no encontraron diferencias entre EZ y CS (Fiedler,1986; Wilson., & Douglass,1986).

Por su parte, administrando una dosis de 200 mg, Rybakowski & Weterle (1991) obtuvieron un 24% de ASRN, Hudson et al. (1997), 42,9%, Hudson et al. (1999), 43% y Glen et al. (1996), 52%. Horrobin (1980), informó que un 80% de los EZ desarrollaban rush cuando se les daba a ingerir 250 mg de niacina. En nuestro ensayo creímos conveniente utilizar una dosis 50% mayor a la elegida por Horrobin, aplicando por lo tanto 375 mg de niacina V.O. Como fue indicado con anterioridad, con esa dosis hemos observado una prevalencia de ASRN en EZ (90,5%) significativamente más alta que la del resto de los estudios que ensayaron la V.O., marcándose de esta manera un claro vector en el sentido de esta relación dosis/respuesta.

Tabla 2. Prevalencia de SRN normal y SRN anormal en grupo con EZ y controles sanos

	Grupo con EZ (n 21)	Grupo control CS (n 20)
SRNn	2 (9,5%)	20 (100%)
ASRN	19 (90,5%)	0%

SRNn: Síndrome de respuesta a niacina normal;
ASRN: Anormal síndrome de respuesta a niacina

Tabla 3. SRN reactivo/no reactivo, período de tiempo de iniciación del SRN, intensidad del SRN, y SRN reactivo >60 min / no reactivo en grupo con EZ y controles sanos

	SRNr	SRN nr	SRNi <30min	SRNt 30-60 min	SRNI	SRN2	SRNr >60 min
EZ (n 21)	4	17	1	1	1	3	2
CS (n 20)	20	0	19	1	4	16	0

SRNr: Síndrome de respuesta a niacina reactivo; SRNnr: Síndrome de respuesta a niacina no reactivo; SRNi: Síndrome de respuesta a niacina inmediato; SRNt: Síndrome de respuesta a niacina tardío; SRNI: Síndrome de respuesta a niacina leve; SRN2: Síndrome de respuesta a niacina moderado; SRNr > 60 min: Síndrome de respuesta a niacina reactivo posterior a 60 minutos.

ASRN como un fenómeno gradual-no binario

En los trabajos V.O. documentados hasta la fecha se ha entendido el análisis del SRN como un fenómeno binario en el que éste se manifestaba o no. No obstante, en nuestra experiencia se tuvieron en cuenta distintas co-variables que permitieron desmenuzar al SRN y presentarlo en un espectro más amplio, identificando así aspectos más sutiles de la reacción que podrían estar señalando un comportamiento gradual, como una progresión matizada de síntomas que van del SRN al ASRN.

A su vez, esta condición de gradualidad podría llegar a ser una cualidad característica del SRN, y no una condición tipo “todo o nada” como se venía planteando. Esto podría resultar en un detalle no menor a la hora de analizar la mayor prevalencia de ASRN que se obtuvo en esta ocasión.

Así, es válido plantear el interrogante de cuál hubiese sido la prevalencia de ASRN en los grupos de EZ de aquellas cohortes si hubiesen considerado otros aspectos del SRN-ASRN, como su temporalidad o su intensidad, y no sólo el hecho de que se haya sido reactivo o no.

En otro orden de cosas, más allá de que el estudio en cuestión tuvo como propósito investigar las propiedades de una técnica de detección de ASRN en EZ, entendemos que los resultados obtenidos también ayudan a reforzar el conocimiento de que el ASRN es un rasgo específico de la esquizofrenia, en contraste con individuos sanos y con otras poblaciones psiquiátricas. Esa llamativa presentación anormal del SRN en EZ, ha sido, y sigue siendo, motivo de investigación de complejos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad. Ejemplo de los avances en dichas líneas de estudio han sido la hipótesis de la disfunción de fosfolípidos de membrana y disminución de los receptores de niacina HM74A (Miller & Dulay 2008; Xu & Jiang, 2015).

Conclusión

La administración de niacina por vía oral es sensible a la detección del ASRN en esquizofrenia, y la prevalencia de ASRN podría ser dependiente de la cantidad de dosis de niacina oral, siendo esta más baja cuanto más baja es la dosis ingerida.

Nuestros hallazgos sugieren que la niacina administrada por V.O., junto a una técnica semiológica para la inspección visual del rubor, tiene el potencial de convertirse en una herramienta rápida, práctica, segura, sencilla y económica para la detección de ASRN. A su vez esta técnica podría sumarse a la práctica médica ha-

bitual como método para confirmar un diagnóstico de EZ, identificar población en riesgo y realizar diagnósticos diferenciales con otras enfermedades psiquiátricas en sus etapas prodrómicas (Yao et al., 2016).

Sin embargo, el presente estudio no está exento de limitaciones. Es necesario reconocer que la formación de los grupos experimental y control se definió en forma no aleatoria, a diferencia de la mayor parte de los estudios de V.O. previos. Asimismo, elucubraciones apresuradas en base a una muestra tan pequeña de sujetos podría incurrir en errores, por lo que se necesitan más experiencias que sigan sumando datos en esta línea de trabajo.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Food and Drug Administration Gov. (s/d). “Highlights of prescribing information”. Año 2013. Mes Enero. (Vol. 17). Pag. 1-29. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020381s048lbl.pdf Último acceso: 17 de enero de 2021.
- Fiedler, P., Wolkin, A., & Rotrosen, J. (1986). Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. *Biological psychiatry*, 21(13), 1347-1350. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90321-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90321-5)
- Glen, A. I., Cooper, S. J., Rybakowski, J., Vaddadi, K., Brayshaw, N., & Horrobin, D. F. (1996). Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 55(1-2), 9-15. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(96\)90139-8](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(96)90139-8)
- Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*. Año 2005 Vol.21 Pág.2017-2028. <https://doi.org/10.1185/030079905X75087>.
- Horrobin D. F. (1980). Schizophrenia: a biochemical disorder? *Biomedicine / [publiee pour l'A.A.I.C.I.G.]*, 32(2), 54-55.
- Hudson, C. J., Lin, A., Cogan, S., Cashman, F., & Warsh, J. J. (1997). The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia?. *Biological psychiatry*, 41(5), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00112-6)
- Hudson, C., Gotowiec, A., Seeman, M., Warsh, J., & Ross, B. M. (1999). Clinical typing reveals significant differences in calcium-dependent phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 46(3), 401-405. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00010-4)
- Lin, S. H., Liu, C. M., Chang, S. S., Hwu, H. G., Liu, S. K., Hwang, T. J., Hsieh, M. H., Guo, S. C., & Chen, W. J. (2007). Familial aggregation in skin flush response to niacin patch among schizophrenic patients and their nonpsychotic relatives. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 174-182. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl038>
- Liu, C. M., Chang, S. S., Liao, S. C., Hwang, T. J., Shieh, M. H., Liu, S. K., Chen, W. J., & Hwu, H. G. (2007). Absent response to niacin skin patch is specific to schizophrenia and independent of smoking. *Psychiatry research*, 152(2-3), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.10.002>
- Messamore, E. (2003). Relationship between the niacin skin flush response and essential fatty acids in schizophrenia. In *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (Vol. 69, pp. 413-419). <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.08.013>.
- Messamore, E., Hoffman, W. F., & Janowsky, A. (2003). The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophrenia research*, 62(3), 251-258.

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00311-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00311-0)

Messamore, E., Hoffman, W. F., & Yao, J. K. (2010). Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 122(1-3), 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.025>.

Miller, C. L., & Dulay, J. R. (2008). The high-affinity niacin receptor HM74A is decreased in the anterior cingulate cortex of individuals with schizophrenia. *Brain research bulletin*, 77(1), 33–41.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.03.015>

Nadalín, S., Buretić-Tomljanović, A., Rubesa, G., Tomljanović, D., & Guldelj, L. (2010). Niacin skin flush test: a research tool for studying schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 22(1), 14–27.

Petrie Wm, Ban Ta, Ananth Jv. The use of nicotinic acid and pyridoxine in the treatment of schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry*. Año 1981 Vol 16 Pág. 245-250. <https://doi.org/10.1159/000468501>.

Pike N. B. (2005). Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *The Journal of clinical investigation*, 115(12), 3400–3403. <https://doi.org/10.1172/JCI27160>.

Puri, B. K., Easton, T., Das, I., Kidane, L., & Richardson, A. J. (2001). The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. *International journal of clinical practice*, 55(6), 368–370.

Puri, B. K., Hirsch, S. R., Easton, T., & Richardson, A. J. (2002). A volumetric biochemical niacin flush-based index that noninvasively detects fatty acid deficiency in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 26(1), 49–52.

[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00220-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00220-2)

Ross, B. M., Hughes, B., Turenne, S., Seeman, M., & Warsh, J. J. (2004). Reduced vasodilatory response to methylnicotinate in schizophrenia as assessed by laser Doppler flowmetry. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 191–197. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(03\)00145-7](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(03)00145-7)

Rybakowski, J., & Weterle, R. (1991). Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biological psychiatry*, 29(8), 834–836.

[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90202-W](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90202-W)

Smesny, S., Berger, G., Rosburg, T., Riemann, S., Riehemann, S., McGorry, P., & Sauer, H. (2003). Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis -- a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *Journal of psychiatric research*, 37(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00006-2)

Smesny, S., Berger, G., Rosburg, T., Riemann, S., Riehemann, S., McGorry, P., & Sauer, H. (2003). Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis -- a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *Journal of psychiatric research*, 37(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00006-2)

Sun, L., Yang, X., Jiang, J., Hu, X., Qing, Y., Wang, D., Yang, T., Yang, C., Zhang, J., Yang, P., Wang, P., Cai, C., Wang, J., He, L., & Wan, C. (2018). Identification of the Niacin-Blunted Subgroup of Schizophrenia Patients from Mood Disorders and Healthy Individuals in Chinese Population. *Schizophrenia bulletin*, 44(4), 896–907. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx150>

Tavares, H., Yacubian, J., Talib, L. L., Barbosa, N. R., & Gattaz, W. F. (2003). Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophrenia research*, 61(1), 1–6.

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00281-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00281-5)

Wang, D. D., Hu, X. W., Jiang, J., Sun, L. Y., Qing, Y., Yang, X. H., Gao, Y., Cui, G. P., Li, M. H., Wang, P. K., Zhang, J., Zhuang, Y., Li, Z. Z., Li, J., Guan, L. L., Zhang, T. H., Wang, J. J., Ji, F., & Wan, C. L. (2021). Attenuated and delayed niacin skin flushing in schizophrenia and affective disorders: A potential clinical auxiliary diagnostic marker. *Schizophrenia research*, 230, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.009>

Ward, P. E., Sutherland, J., Glen, E. M., & Glen, A. I. (1998). Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophrenia research*, 29(3), 269–274. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00100-X)

Wilson, D. W., & Douglass, A. B. (1986). Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 21(10), 974–977.

[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90274-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90274-X)

X.J.Xu, G.S.Jiang. Niacin-respondent subset of schizophrenia – a therapeutic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Año: 2015 Vol. 19 - N. 6 Pág. 988-997.

Yao, J. K., Dougherty, G. G., Jr, Gautier, C. H., Haas, G. L., Condray, R., Kasckow, J. W., Kisslinger, B. L., Gurklis, J. A., & Messamore, E. (2016). Prevalence and Specificity of the Abnormal Niacin Response: A Potential Endophenotype Marker in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 369–376. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv130>.

Yao, J. K., Dougherty, G. G., Jr, Gautier, C. H., Haas, G. L., Condray, R., Kasckow, J. W., Kisslinger, B. L., Gurklis, J. A., & Messamore, E. (2016). Prevalence and Specificity of the Abnormal Niacin Response: A Potential Endophenotype Marker in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 369–376. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv130>

Depresión resistente al tratamiento en Argentina: resultados de un análisis longitudinal del estudio TRAL

Treatment-Resistant Depression in Argentina: results from a longitudinal analysis of the TRAL Study

Christian Lupo¹, Gerardo García Bonetto², Ricardo Marcelo Corral³, Manuel Vilapriño Duprat⁴, Hernán Alessandria⁵, Gabriela Kanevsky⁶, Sergio Perocco⁷

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.484>

Resumen

La literatura disponible en relación a la respuesta al tratamiento de los pacientes con Depresión Resistente al Tratamiento (TRD) y los resultados del informe del paciente (PRO) -como la calidad de vida o la discapacidad- es escasa en Argentina. A partir de la submuestra de Argentina del estudio de depresión resistente al tratamiento en América Latina (TRAL), cuyos resultados anteriores destacaron la carga de TRD en comparación con los pacientes sin DRT, así como datos epidemiológicos esenciales en la región, este documento informa sobre los resultados del estándar de atención (*Standard-of-Care*, SOC) durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT. De una muestra de 220 pacientes con TDM de 5 centros de Argentina, 72 pacientes fueron diagnosticados con DRT. El criterio de exclusión excluyó a los pacientes con psicosis, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencia, dependencia química grave o que estaban participando en otro ensayo clínico. La MADRS, el PHQ-9 y los PRO (EQ-5D y SDS) se utilizaron como resultados. La edad media de los pacientes fue de 54,7 años y el 70,3 % de los pacientes eran mujeres. Alrededor del 61 % de los pacientes lograron una respuesta (reducción del ≥ 50 % en el puntaje total de MADRS), pero más del 33 % no logró una remisión (puntuación total MADRS ≤ 12). Casi el 67 % de los pacientes seguían sintiéndose ansiosos/deprimidos al final del estudio (EQ-5D), mientras que dicho trastorno afectó a los pacientes en diversas áreas: el 71 % en el trabajo/la escuela, el 69,7 % en la vida social/el tiempo libre y el 66,6 % en su vida familiar/las responsabilidades personales. La carga de la DRT es significativa en Argentina, y se debe hacer más esfuerzo en la implementación de protocolos de tratamiento con mejores resultados.

Palabras clave: Trastorno resistente al tratamiento - Respuesta al tratamiento - Tratamiento estándar - Resultados informados por el paciente - Argentina.

RECIBIDO 25/12/2022 - ACEPTADO 4/5/2023

¹Médica psiquiatra; Directora CIAP, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

²Médico especialista en Psiquiatría, Instituto Médico DAMIC - Hospital Neuropsiquiátrico Provincia de Córdoba, Argentina.

³Médico especialista en Psiquiatría; Presidente Fundación Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales, Buenos Aires, Argentina.

⁴Médico psiquiatra; Centro de Estudios Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN) – Mendoza, Argentina.

⁵Médico especialista jerarquizado en Psiquiatría, Fundador y Presidente de GlobalPsy, integración de redes y conocimientos en salud mental, Referente Disciplinar de Residencias de Psiquiatría de la Provincia de Buenos Aires, Investigador Principal Clínica Privada de Salud Mental Santa Teresa de Ávila, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

⁶Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. <https://orcid.org/0000-0001-7360-6941>

⁷Colaborador de Janssen Cilag Farmacéutica Ltda.

Autora correspondiente:

Gabriela Kanevsky

gkanevsk@its.jnj.com



Abstract

Literature concerning patients with Treatment-Resistant Depression (TRD) treatment response and patient report outcomes (PROs) -such as QoL or disability- in Argentina is scarce. In the scope of the Treatment-Resistant Depression in America Latina (TRAL) study which previous results highlighted the burden of TRD compared to non-TRD patients as well as essential epidemiological data in the region, this paper reports on the outcomes of Standard-of-Care (SOC) over a 1-year follow-up of TRD patients in the subsample for Argentina. From a sample of 220 MDD patients identified in 5 sites in Argentina, 72 patients were diagnosed with TRD. Exclusion criteria included patients with psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, schizoaffective disorder, dementia, with severe chemical dependence or currently participating in another clinical trial. MADRS, PHQ-9 and PROs (EQ-5D and SDS) were used as outcomes. Patients' mean age was 54.7 years and 70.3% of the patients were female. Around 61% of the patients achieved a response (reduction of MADRS score $\geq 50\%$), but over 33% did not achieve a remission (MADRS total score ≤ 12). Almost 67% of the patients still felt anxious/depressed at the end of the study (EQ-5D), while disruption affected patients in diverse areas -71% in work/school, 69.7% in social life/leisure and 66.6% in their family life/personal responsibilities. The burden of TRD is significant in Argentina, and more effort should be put in the implementation of treatment protocols with better outcomes.

Keywords: Treatment Resistant Disorder - Treatment response - Standard of care - Patient reported outcomes - Argentina.

Introducción

El trastorno depresivo mayor constituye una afección de alta prevalencia y potencialmente mortal, que afecta a más de 300 millones en todo el mundo (Kraus et al., 2019; World Health Organisation, 2017). En Argentina, las últimas estimaciones publicadas sugieren una prevalencia de por vida del 8,7 %, el más alto entre los trastornos de salud mental (Stagnaro et al., 2018). El TDM representa una carga significativa para los pacientes, los cuidadores y el espectro social general, con un aumento de las tasas de mortalidad, un impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria y un aumento significativo en los años vividos con discapacidad (Dibernardo et al., 2018; Jaffe et al., 2019; World Health Organisation, 2017).

Esta afección aumenta la cantidad de hospitalizaciones, particularmente las relacionadas con tendencias suicidas, que tienen un efecto perjudicial en el bienestar físico, emocional y social, en línea con los años totales generales vividos con discapacidad (*Years Lived with Disability*, YLD) que pueden ser directamente responsables de los trastornos depresivos (8,5 %) en Argentina (World Health Organisation, 2017).

Una proporción significativa de pacientes (hasta el 50 %) (Souery et al., 2007) no responden al tratamiento estándar (SOC), que incluye antidepresivos orales (*oral antidepressants*, OAD) y otras opciones farmacológicas (p. ej., antipsicóticos), así como opciones terapéuticas no farmacológicas (p. ej., psicoterapia, terapia electroconvulsiva) (Chen, 2019; Dibernardo et al., 2018; John Rush et al., 2006; Pilon et al., 2019).

Esta incapacidad de alcanzar una respuesta clínica al menos a dos tratamientos antidepresivos con una dosis y una duración adecuadas se conoce, con frecuencia, como depresión resistente al tratamiento (DRT). La DRT se suma a la carga existente de la enfermedad en los pacientes con TDM de una manera muy significativa, que afecta gravemente la calidad de vida (QoL), la discapacidad y las tendencias suicidas (Dibernardo et al., 2018; Johnston et al., 2019; Mrazek et al., 2014).

Los datos epidemiológicos sobre la DRT en América Latina fueron escasos hasta hace poco. El estudio de depresión resistente al tratamiento en América Latina (TRAL) estableció identificar la proporción de DRT en la región (fase 1). A partir de un valor de referencia de 29,1 % para toda la región, se descubrió que la prevalencia para Argentina era más alta, del 33,2 % (Soares et al., 2021). En línea con la respuesta clínica insuficiente basada en el SOC y la alta carga de la enfermedad, estas se presentan como las necesidades insatisfechas más importantes en la región y en Argentina (Corral et al., 2022; Soares et al., 2021).

La fase 2 del estudio de TRAL, un enfoque longitudinal, se diseñó para medir el impacto de la DRT mediante la evaluación de los resultados clínicos de los pacientes con DRT (es decir, la respuesta y la remisión, a través de escalas validadas clínicamente como la MADRS y el PHQ-9), así como la evolución de los resultados informados por el paciente (PRO), QoL y discapacidad durante un seguimiento de 1 año con tratamiento estándar. Este manuscrito informa sobre el subconjunto TRAL para Argentina.

Materiales y métodos

Diseño y población del estudio

TRAL fue un estudio multicéntrico, multinacional, observacional realizado en un entorno del mundo real (octubre de 2017 a diciembre de 2018) que incluyó centros psiquiátricos regionales de Argentina, Brasil, Colombia y México. El estudio TRAL se diseñó con dos fases distintas: La fase 1 (transversal) se centró en la epidemiología de la DRT en una muestra de pacientes con TDM y una caracterización de la enfermedad al inicio del estudio y un componente longitudinal de fase 2 del estudio. Se puede encontrar una descripción exhaustiva de la metodología de TRAL (a saber, la fase 1 del estudio) en publicaciones anteriores del proyecto (Corral et al., 2022; Soares et al., 2021). La fase 2 se enfocó en un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT bajo tratamiento estándar, evaluando los resultados clínicos y de seguridad (a saber, en función de la depresión clínica y las ideas suicidas) y los cambios en varias dimensiones (p. ej., calidad de vida, discapacidad). El análisis informado por el presente hace referencia al análisis longitudinal de los resultados clínicos y los PRO después de 1 año de seguimiento de pacientes con DRT bajo tratamiento estándar de la muestra argentina, que se llevó a cabo en 5 centros de referencia privados (Instituto DAMIC, Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales, Centro de investigación y Asistencia en Psiquiatría - C.I.A.P., Clínica Privada de Salud Mental Santa Teresa de Ávila y CESASIN).

Los pacientes con diagnóstico clínico de DRT según los criterios del DSM-5 y confirmados por MINI, y de acuerdo con la definición de DRT del estudio, se incluyeron en la fase 2 del estudio.

Datos y evaluaciones

Todos los instrumentos de evaluación se desarrollaron utilizando instrumentos validados para la respuesta clínica. El diagnóstico de DRT se basó en los siguientes criterios: los pacientes debían ser objeto de un seguimiento adecuado y debían recibir tratamiento con ≥ 2 antidepresivos en el episodio actual, con ausencia de respuesta completa al tratamiento según la MADRS (Conway et al., 2017). Además, se evaluó la gravedad de la depresión en la DRT con la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), una escala de 10 puntos utilizada en ensayos y en la práctica clínica de rutina, que muestra una buena discriminación entre

los pacientes que respondieron y los que no respondieron a los antidepresivos, en particular para evaluar la respuesta al SOC durante un período de 1 año (consulte las publicaciones previas del TRAL para obtener más información) (Corral et al., 2022). Respuesta es definida como una reducción del $\geq 50\%$ en el puntaje total de MADRS, mientras que la remisión se define como una puntuación total MADRS ≤ 12 .

También se incluyó el cuestionario autoadministrado de salud del paciente (PHQ-9) para evaluar la gravedad de la depresión (Kroenke et al., 2001; Spitzer et al., 1999). Este es un cuestionario de 10 puntos que caracteriza la gravedad de los síntomas en una escala de 4 puntos (0 - Para nada, 1 - Varios días, 2 - Más de la mitad de los días, 4 - Casi todos los días) en relación con un plazo predefinido, en general, las últimas 2 semanas. El PHQ-9 puede calificarse como "Ninguno" (puntaje entre 0 y 4), "Leve" (puntaje entre 5 y 9), "Moderado" (puntaje entre 10 y 14), "Moderadamente grave" (puntaje entre 15 y 19) y "Grave" (puntaje entre 20 y 27).

La Escala de discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*, SDS) es un cuestionario de 3 puntos que corresponde a 3 escalas y tiene como objetivo evaluar el nivel de discapacidad funcional de una afección específica (Sheehan & Sheehan, 2008). Cada escala del cuestionario SDS se registró de acuerdo con los siguientes cortes: "Para nada", puntaje igual a 0, "Levemente", puntaje entre 1 y 3, "Moderadamente", puntaje entre 4 y 6, "Notablemente", puntaje entre 7 y 9 y "Extremadamente", puntaje igual a 10. El puntaje total de SDS se obtuvo sumando las 3 escalas/puntos que oscilan entre 0 (sin deterioro) y 30 (muy afectado). Un paciente que obtiene un puntaje de 5 o más en cualquiera de las escalas debe ser monitoreado de cerca, ya que implica un deterioro funcional significativo.

Se utilizó el cuestionario EQ-5D-5L para evaluar la calidad de vida (Herdman et al., 2011). Este cuestionario comprende 5 dimensiones relacionadas con el autoinforme de movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor/molestias, ansiedad/depresión, así como una escala visual analógica de evaluación global de 100 puntos. El puntaje también se convirtió al puntaje EQ 5D-3L utilizando respuestas en los valores del índice EQ-5D-5L, en función de los valores establecidos en EE. UU. (van Hout et al., 2012).

Se recopilaron datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y años de educación) y características clínicas al inicio (edad, duración de la depresión y comorbilidades) y un médico los evaluó, mientras que se recopilaron nuevamente las características clínicas al final del estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Independiente o la Junta de Revisión Institucional local.

Análisis estadístico

El estudio actual en Argentina es un subconjunto de un estudio multinacional a mayor escala realizado en cuatro países de Latinoamérica. La muestra general reclutada en Argentina, entre diciembre de 2017 y diciembre de 2018, fue de 220 pacientes con TDM. De estos, a 72 pacientes se les diagnosticó DRT en función de los criterios mencionados anteriormente. Dado que el tamaño de la muestra de TRAL se calculó como representativo de la región (América Latina), no se diseñó para permitir el análisis inferencial para el subconjunto de Argentina de la muestra de TRAL. Por lo tanto, la muestra de Argentina no es representativa de la población en Argentina.

Las variables cuantitativas se resumieron como media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo; y las variables cualitativas se resumieron como frecuencia y porcentaje absolutos. Se realizaron comparaciones longitudinales de los resultados clínicos con una ecuación de estimación generalizada para un intervalo de confianza del 95 %.

No se imputaron datos faltantes. La importancia estadística se fijó en el 5 %. El análisis estadístico se realizó utilizando SAS® (versión 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

Resultados

Distribución de pacientes y características sociodemográficas

Se incluyó a un total de 221 pacientes con TDM de Argentina en el conjunto de datos de análisis para la fase 1. De estos, también se incluyeron 72 pacientes en la fase 2 con un diagnóstico clínico de DRT (Tabla 1). La mayoría de estos pacientes (91,7 %) completaron el protocolo del estudio según lo planificado y todos los que no lo completaron (n = 6, 8,3 %) se perdieron para el seguimiento.

La media de edad de los pacientes fue de 54,7 años, el 70,3 % de los pacientes eran mujeres, el 44,4 % estaban casados o en unión consensuada y el 66,7 % tenía al menos 13 años de educación formal (ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes y datos sociodemográficos en la visita 1 (inicio) en el subconjunto de Argentina

	Con DRT (n = 74)
Edad (años)	
N	74
Media	54,73
Mediana	56,50
Desviación estándar	13,74
Mínimo	19,00
Máximo	81,00
Sexo, n (%)	
Femenino	52 (70,3 %)
Masculino	22 (29,7 %)
Total	74
Estado civil, n (%)	
Soltero	17 (23,6 %)
Casado/unión consensuada	32 (44,4 %)
Divorciado/separado	17 (23,6 %)
Viudo	6 (8,3 %)
Total	72
Años de educación formal, n (%)	
0	0
1–4 años	1 (2,4 %)
5–9 años	6 (14,3 %)
10–12 años	7 (16,7 %)
≥13 años	28 (66,7 %)
Total	42
Conjunto de datos de análisis para la fase 2 por visita, n (%)	
Visita 1	72 (100,0 %)
Visita 2	71 (98,6 %)
Visita 3	68 (94,4 %)
Visita 4	67 (93,1 %)
Visita 5 (final del estudio)	66 (91,7 %)
Para los pacientes inscritos en la fase 2	
El paciente completó el estudio según lo planificado en el protocolo, n (%)	
No	6 (8,3 %)
Sí	66 (91,7 %)
Total	72
Si la respuesta es no, motivo del retiro prematuro, n (%)	
El sujeto retira su consentimiento	0
Sujeto perdido de vista en el seguimiento	6 (100,0 %)
El sujeto murió	0
Otro motivo	0
Total	6

Resultados clínicos de depresión y gravedad de la depresión en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC en Argentina

Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

Más del 13 % de los pacientes tenía depresión grave en la visita 1. Al final del estudio, la proporción de pacientes con depresión grave fue del 1,5 % y la depresión moderada aún afecta a casi el 13,6 % de los pacientes. No obstante, el 66,6 % de la muestra aún presentaba síntomas de depresión clínicamente relevantes en la visita final (1 año).

Casi el 61 % de los pacientes alcanzó una respuesta (reducción del ≥ 50 % en el puntaje total de MADRS) en la visita del final del estudio. Más del 4 % de la muestra de DRT mostró recidiva diagnosticada clínicamente en la visita del final del estudio después de 1 año de SOC, y casi el 33 % de los pacientes no alcanzó la remisión (*ver Tabla 2*).

El puntaje promedio de MADRS en la visita 1 fue de 25,4 (rango: 14 a 44), *Tabla 2*. El puntaje total de MADRS varió significativamente con el tiempo ($p < 0,0001$), con una variación mensual media de 1,211 puntos ($B = -0,951$).

Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

El puntaje total medio del PHQ-9 en la visita 1 fue de 15,7 en los pacientes con DRT y el 56,8 % tuvo depresión moderadamente grave o grave (*ver Tabla 3*). Al final del estudio, el puntaje medio de los pacientes de la fase 2 (pacientes con DRT) fue de 6,6 puntos y 13,9 % de los pacientes tenía su depresión clasificada como moderadamente grave o grave. La reducción media del puntaje fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Calidad de vida (cuestionario EQ-5D-5L) y discapacidad (Escala de discapacidad de Sheehan - SDS) en pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC

Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L

Los resultados de calidad de vida pueden verse en la *Tabla 4*. En la visita 1, el 64,9 % de los pacientes informó no tener problemas para caminar, el 73 % informó no tener problemas para lavarse o vestirse, el 10,8 % de los pacientes no reveló problemas para realizar sus actividades habituales, el 32,4 % de los pacientes informó no tener dolor ni molestias y el 0 % de los pacientes

no se sintieron ansiosos ni deprimidos. En general, los pacientes con DRT presentaron menos problemas en todos estos puntos al final del estudio en comparación con el inicio, pero la mayoría aún muestra síntomas de la enfermedad que afectan la QoL. Sin embargo, un 13,6 % de la muestra todavía presenta problemas de movilidad y de cuidado personal, mientras que el 43,9 % informa problemas para realizar sus actividades habituales, la misma proporción de personas que sienten dolor/molestia al final del estudio. Por último, el 66,7 % de la muestra se siente ansiosa/deprimida al final del estudio.

La clasificación media del estado de salud general de los pacientes con DRT fue de 51,5 puntos en la visita 1 y de 72,1 puntos en el final del estudio, lo que representa la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)

La *Tabla 5* muestra la evolución de los valores en SDS durante 1 año. En la visita 1, el 13,3 % de los pacientes con DRT informó que los síntomas perturbaban extremadamente su trabajo/escuela, el 12,2 % informó que los síntomas perturbaban extremadamente su vida social/actividades de ocio y para el 6,8 % de la muestra los síntomas alteraron extremadamente su vida familiar/responsabilidades en el hogar. Casi el 71 % de los pacientes informó alteraciones en su trabajo/escuela debido a la afección, el 69,7 % informó alteraciones en su vida social/ocio y el 66,6 % en su vida familiar y en sus responsabilidades en el hogar al final del estudio.

El puntaje medio total de SDS fue 18,18 (rango: 5 a 30). Los pacientes con DRT presentaron un puntaje medio de 18,2 puntos en la visita 1, 11,4 puntos en la visita 3 y 8,5 puntos al final del estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Discusión

Los resultados actuales representan un contexto desafiante para América Latina en relación con la DRT. Reitera que existe una necesidad clara insatisfecha en términos de las opciones de tratamiento disponibles al proporcionar a los pacientes con DRT una respuesta clínica significativa, es decir, respuesta sostenida o remisión continua (Bennabi et al., 2019; Voineskos et al., 2020).

Si bien algunos pacientes se benefician a partir del SOC actual, la discapacidad sigue siendo alta para una proporción significativa de pacientes al final de la visita del estudio, en línea con los resultados obtenidos en la muestra general para la región (Soares et al., 2021),

Tabla 2. Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) durante un seguimiento de 1 año del SOC en pacientes con DRT en Argentina

	Visita 1 (n = 74)	Visita 2 (n = 71)	Visita 3 (n = 68)	Visita 4 (n = 67)	Final del estudio* (n = 66)
Puntaje total^{a)}	74	71	68	67	66
N	25,43	17,89	15,04	12,67	10,71
Media	25,00	18,00	15,00	12,00	9,00
Desviación estándar	7,30	9,13	8,66	9,42	8,76
Mínimo	14,00	0,00	1,00	0,00	0,00
Máximo	44,00	44,00	36,00	48,00	36,00
Modelo GEE					
B (parámetro de regresión lineal)	-1,211				
IC del 95 %	[-1,412; -1,010]				
Valor de p	<0,0001				
Ausencia de síntomas (0-6)	0	9 (12,7 %)	13 (19,1 %)	18 (26,9 %)	22 (33,3 %)
Depresión leve (7-19)	18 (24,3 %)	34 (47,9 %)	37 (54,4 %)	38 (56,7 %)	34 (51,5 %)
Depresión moderada (20-34)	46 (62,2 %)	26 (36,6 %)	15 (22,1 %)	10 (14,9 %)	9 (13,6 %)
Sin síntomas/depresión leve/moderada (0-34)	64 (86,5 %)	69 (97,2 %)	65 (95,6 %)	66 (98,5 %)	65 (98,5 %)
Depresión grave (35-60)	10 (13,5 %)	2 (2,8 %)	3 (4,4 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)
Cambio en el puntaje total desde la visita 1 (%)					
N		71	68	67	66
Media		-27,88	-37,21	-45,9	-55,09
Desviación estándar		31,33	33,45	37,61	32,77
Mínimo		-100,00	-96,97	-100,00	-100,00
Máximo		30,77	33,33	42,86	42,86
Respuesta (reducción ≥50 % en el puntaje total), n (%)					
Sí		18 (25,4 %)	23 (33,8 %)	32 (47,8 %)	40 (60,6 %)
Total		71	68	67	66
Remisión (puntaje total de la MADRS ≤12), n (%)					
Sí		17 (23,9 %)	25 (36,8 %)	36 (53,7 %)	44 (66,7 %)
Total		71	68	67	66
Recidiva, n (%)					
Sí			4 (5,9 %)	4 (6,0 %)	3 (4,5 %)
Total			68	67	66

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: generalized estimating equation (ecuación de estimación generalizada). IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %. a) Rango: 0 a 60. Los valores más altos indican un nivel más alto de depresión. *Final del estudio: visita final, después de 1 año de seguimiento.

Tabla 3. Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) de pacientes con DRT durante un seguimiento de 1 año con SOC en Argentina

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
Puntaje total^{a)}					
N	74	67	65		
Media	15,69	8,96	6,55		
Mediana	15,00	8,00	6,00	B (parámetro de regresión lineal)	-0,751
Desviación estándar	5,28	5,98	6,31	IC del 95 %	[-0,899; -0,603]
Mínimo	4,00	0,00	0,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	26,00	25,00	25,00		
Gravedad de la depresión, n (%)					
Ninguna (0–4)	1 (1,4 %)	20 (29,9 %)	30 (46,2%)		
Leve (5–9)	8 (10,8 %)	18 (26,9 %)	21 (32,3 %)		
Moderado (10–14)	23 (31,1 %)	19 (28,4 %)	5 (7,7 %)		
Moderadamente grave (15–19)	23 (31,1 %)	4 (6,0 %)	5 (7,7 %)		
Grave (20–27)	19 (25,7 %)	6 (9,0 %)	4 (6,2 %)		
Total	74	67	65		
Si marcó algún problema, ¿cuán difíciles fueron estos problemas para que usted hiciera su trabajo, se ocupara de las cosas en su casa o se llevara bien con otras personas?, n (%)					
Nada difícil	1 (1,4 %)	10 (15,2 %)	21 (32,3 %)		
Algo difícil	22 (29,7 %)	41 (62,1 %)	34 (52,3 %)		
Muy difícil	41 (55,4 %)	12 (18,2 %)	7 (10,8 %)		
Extremadamente difícil	10 (13,5 %)	3 (4,5 %)	3 (4,6 %)		
Total	74	66	65		

a) El puntaje total oscila entre 0 y 27 y los valores más altos indican una mayor gravedad de la depresión. TDM: trastorno depresivo mayor. DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

que se relaciona con una funcionalidad reducida, al dificultar la vida independiente de los pacientes y colocar una carga mayor en los cuidadores y los servicios de atención médica. Las investigaciones previas habían identificado la misma tendencia (Dibernardo et al., 2018; Lynch et al., 2020).

La evolución de la calidad de vida durante 1 año de seguimiento fue significativa para una parte de la muestra, pero aún existe una enorme brecha para la mejora si se consideran los resultados para la población general. El impacto perjudicial en las actividades instrumentales de la vida diaria aún era notable al final del estudio y la recuperación funcional estaba lejos de los resultados deseados.

Casi el 14 % de la muestra en Argentina todavía informa (basada en el PHQ-9) depresión de moderada a grave y más del 50 % todavía muestra una gravedad de la depresión de leve a grave. En cuanto a los resul-

tados de la MADRS, la proporción de pacientes que logró una respuesta fue de más del 60 %, lo que significa que alrededor del 40 % de los pacientes con DRT en tratamiento especializado aún no pudo lograr una respuesta con SOC actual. Estos resultados resaltan la necesidad de otras opciones terapéuticas capaces de proporcionar mejores resultados clínicos.

El estudio TRAL proporcionó una descripción general esencial y una amplia representación del contexto epidemiológico de la DRT en la región, así como una caracterización sólida de los resultados clínicos y los resultados informados por el paciente durante 1 año de seguimiento con SOC. La identificación de las necesidades insatisfechas y las recomendaciones para las políticas públicas sobre el manejo de estos pacientes fueron el núcleo de los resultados estratégicos de TRAL, basándose en investigaciones previas sobre la región (Gaynes et al., 2009; Tamayo et al., 2011).

Tabla 4. Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT

	Visita I (n = 74)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE
Movilidad, n (%)			
No tengo problemas para caminar	48 (64,9 %)	57 (86,4 %)	
Tengo problemas leves para caminar	16 (21,6 %)	5 (7,6 %)	
Tengo problemas moderados para caminar	8 (10,8 %)	4 (6,1 %)	
Tengo problemas graves para caminar	2 (2,7 %)	0	
No puedo caminar	0	0	
Total	74	66	
Cuidados personales, n (%)			
No tengo problemas para lavarme o vestirme	54 (73,0 %)	57 (86,4 %)	
Tengo problemas leves para lavarme o vestirme	7 (9,5 %)	5 (7,6 %)	
Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme	13 (17,6 %)	3 (4,5 %)	
Tengo problemas graves para lavarme o vestirme	0	1 (1,5 %)	
No puedo lavarme ni vestirme	0	0	
Total	74	66	
Actividades habituales, n (%)			
No tengo problemas para realizar mis actividades habituales	8 (10,8 %)	37 (56,1 %)	
Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales	22 (29,7 %)	20 (30,3 %)	
Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales	32 (43,2 %)	7 (10,6 %)	
Tengo problemas graves para realizar mis actividades habituales	10 (13,5 %)	2 (3,0 %)	
No puedo realizar mis actividades habituales	2 (2,7 %)	0	
Total	74	66	
Dolor/malestar, n (%)			
No tengo dolor ni malestar	24 (32,4 %)	37 (56,1 %)	
Tengo dolor o malestar leve	17 (23,0 %)	19 (28,8 %)	
Tengo dolor o malestar moderado	24 (32,4 %)	6 (9,1 %)	
Tengo dolor o malestar grave	7 (9,5 %)	3 (4,5 %)	
Tengo dolor o malestar extremo	2 (2,7 %)	1 (1,5 %)	
Total	74	66	
Ansiedad/depresión, n (%)			
No me siento ansioso ni deprimido	0	22 (33,3 %)	
Me siento ligeramente ansioso o deprimido	15 (20,3 %)	32 (48,5 %)	
Me siento moderadamente ansioso o deprimido	39 (52,7 %)	6 (9,1 %)	
Me siento muy ansioso o deprimido	12 (16,2 %)	5 (7,6 %)	
Me siento extremadamente ansioso o deprimido	8 (10,8 %)	1 (1,5 %)	
Total	74	66	
Salud en la actualidad^{a)}			
N	74	66	
Media	51,45	72,12	

Tabla 4. Calidad de vida: cuestionario EQ-5D-5L durante un seguimiento de 1 año de pacientes con DRT

(Continuación tabla 4 - página 40)

	Visita 1 (n = 74)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
Mediana	50,00	75,50	B (parámetro de regresión lineal)	1,704
Desviación estándar	16,35	15,73	IC del 95 %	[1,282; 2,125]
Mínimo	10,00	25,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	85,00	95,00		
Puntaje EQ-5D-3L^{b)}				
N	74	66		
Media	0,69	0,83		
Mediana	0,73	0,84	B (parámetro de regresión lineal)	0,012
Desviación estándar	0,15	0,16	IC del 95 %	[0,008; 0,016]
Mínimo	0,18	0,20	Valor de p	<0,0001
Máximo	0,88	1,00		
Puntaje registrado como variable categórica, n (%)				
Peor estado de salud (puntaje <0,403)	4 (5,4 %)	1 (1,5 %)		
Mejor estado de salud (puntaje ≥0,403)	70 (94,6 %)	65 (98,5 %)		
Total	74	66		

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

Tabla 5. Escala de discapacidad de Sheehan (SDS)

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE
Los síntomas han interrumpido su trabajo/escuela, n (%)				
Para nada	3 (5,0 %)	7 (14,6 %)	14 (29,2 %)	
Leve	7 (11,7 %)	20 (41,7 %)	22 (45,8 %)	
Moderadamente	24 (40,0 %)	13 (27,1 %)	5 (10,4 %)	
Extremadamente	18 (30,0 %)	3 (6,3 %)	2 (4,2 %)	
Total	60	48	48	
N	60	48	48	
Media	5,98	3,83	2,67	
Mediana	6,00	3,00	2,00	
Desviación estándar	2,73	2,97	2,91	
Mínimo	0,00	0,00	0,00	
Máximo	10,00	10,00	10,00	
Los síntomas han interrumpido sus actividades de vida social/ocio, n (%)				
Para nada	2 (2,7 %)	7 (10,6 %)	20 (30,3 %)	
Leve	8 (10,8 %)	23 (34,8 %)	26 (39,4 %)	
Moderadamente	28 (37,8 %)	22 (33,3 %)	11 (16,7 %)	
Extremadamente	9 (12,2 %)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)	
Total	74	66	66	

Tabla 5. Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) (Continuación tabla 5 - página 41)

	Visita 1 (n = 74)	Visita 3 (n = 68)	Final del estudio (n = 66)	Análisis longitudinal Modelo GEE	
N	74	66	66		
Media	6,41	3,97	2,77		
Mediana	6,00	4,00	2,00		
Desviación estándar	2,45	2,72	2,84		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	10,00	10,00	10,00		
Los síntomas han interrumpido su vida familiar/sus responsabilidades en el hogar, n (%)					
Para nada	3 (4,1 %)	11 (16,9 %)	22 (33,3 %)		
Leve	14 (18,9 %)	29 (44,6 %)	25 (37,9 %)		
Moderadamente	28 (37,8 %)	16 (24,6 %)	11 (16,7 %)		
Notablemente	24 (32,4 %)	8 (12,3 %)	6 (9,1 %)		
Extremadamente	5 (6,8 %)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)		
Total	74	65	66		
N	74	65	66		
Media	5,68	3,35	2,56		
Mediana	6,00	3,00	2,00		
Desviación estándar	2,57	2,62	2,76		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	10,00	10,00	10,00		
Puntaje total					
N	60	48	48		
Media	18,18	11,38	8,46		
Mediana	17,00	9,50	7,00	B (parámetro de regresión lineal)	-0,779
Desviación estándar	6,83	7,76	8,05	IC del 95 %	[-0,981; -0,577]
Mínimo	5,00	0,00	0,00	Valor de p	<0,0001
Máximo	30,00	27,00	28,00		
¿Cuántos días en los últimos 7 días tuvo que faltar a la escuela o al trabajo o no pudo llevar a cabo sus responsabilidades diarias normales debido a sus síntomas?					
N	74	66	66		
Media	2,04	0,83	0,47		
Mediana	0,50	0,00	0,00		
Desviación estándar	2,45	1,68	1,22		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	7,00	7,00	7,00		
¿Cuántos días en los últimos 7 días se sintió tan afectado por sus síntomas que, incluso a pesar de haber acudido a la escuela o al trabajo, o de haber tenido otras responsabilidades diarias, su productividad se redujo?					
N	74	66	66		
Media	3,19	2,06	1,42		
Mediana	3,00	2,00	0,00		
Desviación estándar	2,32	2,04	1,87		
Mínimo	0,00	0,00	0,00		
Máximo	7,00	7,00	7,00		

DRT: depresión resistente al tratamiento. GEE: ecuación de estimación generalizada. IC del 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

La solidez de estos hallazgos se corrobora por la naturaleza sólida de la metodología y el diseño. El uso de PHQ-9 y MADRS en este estudio constituye un aspecto positivo del diseño de TRAL, ya que la evaluación concomitante proporciona una mejor representación de la gravedad de la depresión con el transcurso del tiempo y los resultados clínicos.

Limitaciones

No se proyectó el tamaño de la muestra para proporcionar potencia estadística para el análisis inferencial en el subconjunto para Argentina. Por lo tanto, e incluso teniendo en cuenta que la muestra de pacientes con DRT en Argentina es de tamaño interesante, si se considera la naturaleza observacional del estudio y el diseño longitudinal, la interpretación de las comparaciones longitudinales debe hacerse con cuidado.

La muestra en Argentina se recolectó únicamente en centros privados, lo que también debe considerarse cuando se pretende comparar los datos actuales con otros países de la región y de otras regiones. Sin embargo, esta es una declaración de la carga de la enfermedad que aún se identifica durante un año de SOC.

Mensajes clave

Estos datos proporcionan una perspectiva clínica de gran necesidad sobre el SOC actual en Argentina, y deben ser analizados cuidadosamente por todas las partes interesadas en el país, es decir, aquellos que tienen que decidir sobre la asignación de recursos y definir las políticas de salud pública.

Se han realizado esfuerzos significativos en Argentina en los últimos años para aumentar la disponibilidad de recursos médicos y reducir la fragmentación y segmentación identificadas del sistema de salud nacional del país. Esto también abarca la necesidad de capacitar a más especialistas, lo que aumenta el acceso a consultas especializadas, una preocupación común para los pacientes, y de aumentar la oferta de atención primaria en el contexto de salud mental, así como de combatir el estigma de la salud mental en el país. Lo más importante es que el desarrollo de una mejor disponibilidad de recursos en la atención primaria puede mejorar el diagnóstico temprano, una característica clave para mejorar los resultados y abordar esta necesidad insatisfecha.

Los resultados actuales demuestran la carga significativa de la enfermedad, en la calidad de vida, la discapacidad, el trabajo y los resultados relacionados con la salud, que también debe destacarse a la comunidad médica en su totalidad, así como el potencial de causarse daño a sí mismo en la DRT. Por último,

los resultados obtenidos con las terapias nuevas deben incorporarse a las opciones terapéuticas disponibles en Argentina. Ya que las terapias disponibles actualmente, a saber, los antidepresivos orales, no logran alcanzar los resultados deseados, el aumento de la gama de soluciones disponibles para los médicos puede mejorar significativamente los resultados clínicos y abordar esta necesidad insatisfecha tan urgente.

Conclusiones

El proyecto TRAL retrató el tratamiento de la DRT en Argentina y proporcionó datos epidemiológicos únicos para el país. En Argentina, el tamaño de la muestra fue adecuado, lo que sugiere una buena precisión en las estimaciones de prevalencia, el objetivo principal del estudio, pero en cuanto al análisis longitudinal, se deben realizar investigaciones futuras para garantizar que el análisis inferencial pueda realizarse e interpretarse de manera más sólida. En todo el mundo, TRAL pretende proporcionar una visión precisa de la realidad en cada país, y todos los centros del estudio son centros de referencia regionales en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. El estudio comprendió múltiples dimensiones de caracterización que apuntan a la pesada carga de la enfermedad y las necesidades insatisfechas en las opciones de tratamiento. Este seguimiento de 1 año de los pacientes con DRT bajo SOC destaca que la carga de la enfermedad aún es significativa en Argentina, y que la sintomatología depresiva persiste significativamente en esta muestra en la visita de final del estudio. Las terapias nuevas pueden proporcionar resultados clínicos interesantes y PRO, lo que garantiza que el estándar de vida general para estos pacientes en Argentina mejore drásticamente.

Contribuciones de los autores: *todos los autores cumplen con los criterios de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), lo que aporta una contribución sustancial a la concepción y el diseño del trabajo, la adquisición y el análisis de los datos, la redacción o revisión del trabajo para contenido intelectual y la aprobación final de la versión a publicar. Los autores se comprometen a responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo para garantizar que se investiguen y se resuelvan las preguntas relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte del trabajo.*

Agradecimientos: *Clinical Trial & Consulting Services (CTI) proporcionó apoyo de análisis estadístico al estudio TRAL financiado por Janssen LatAm.*

Diogo Morais de Clinical Trial & Consulting Services (CTI) proporcionó apoyo editorial y asistencia en la redacción médica de este manuscrito, financiado por Janssen LatAm. Janssen LatAm participó en la interpretación de los datos, la revisión y la aprobación del contenido. Todos los autores tuvieron acceso a todos los datos relevantes y participaron en la escritura, la revisión y la aprobación de este manuscrito.

El estudio TRAL (Depresión resistente al tratamiento en América Latina) fue financiado por Janssen LatAm, una subsidiaria de Janssen, Inc. CTI proporcionó apoyo editorial y asistencia en la redacción médica del estudio, financiado por Janssen LatAm, una subsidiaria de Janssen, Inc.

Conflicto de intereses: CL: Investigador principal actual en estudios de investigación de Janssen Pharmaceutical. Investigador principal de los laboratorios: Novartis, Eli Lilly, Lundbeck, Servier, AstraZeneca, Bago, Wyeth, Pfizer, Otsuka, Takeda, Sunovion, Janssen Pharmaceutical. Participó como orador para los laboratorios: Eli Lilly, Servier, Lundbeck, Chobet y Janssen Pharmaceutical. GGB: Gerardo García Bonetto se ha desempeñado como investigador principal en numerosos estudios clínicos, en particular, tres estudios patrocinados por Janssen. Ha integrado, o integra hasta el presente, equipos de asesoramiento y es conferencista para distintas compañías farmacéuticas, incluida Janssen. RMC: Declara haber recibido apoyo para investigación y honorarios como disertante de Janssen Cilag Argentina. MVD: Disertante, asesor y participante en simposios, cursos, talleres y congresos, invitado por Janssen, habiendo recibido, por tales funciones, los honorarios profesionales correspondientes. Disertante en la Jornada de Actualización sobre Trastornos del Animo, auspiciada por Laboratorios Gador, y realizada en Buenos Aires en el año 2019. Tal participación implicó honorarios profesionales por sus funciones. Disertante, con honorarios pautados previamente, en el simposio organizado por Laboratorios Lundbeck sobre Actualización en Depresión, en las jornadas realizadas en Tandil, Provincia de Buenos Aires, en el año 2019. La edición por parte de la Editorial Polemos del libro sobre "Depresión de Difícil Manejo", realizado en colaboración con otros autores en el año 2017, fue auspiciada por Laboratorios Raffo. HA: HA participó en estudios de investigación clínica patrocinados por Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Servier y Shire. GK: Es empleada de Janssen-Cilag Farmacéutica S.A. SP: Cuando se escribió el artículo, Sergio Perocco era colaborador de Janssen Cilag Farmacéutica Ltda.

Referencias bibliográficas

- Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A., Genty, J. B., Destouches, S., Lancrenon, S., Alaïli, N., Bellivier, F., Bougerol, T., Camus, V., Dorey, J. M., Doumy, O., Haesebaert, F., Holtzmann, J., Lançon, C., Lefebvre, M., Moliere, F., Nieto, I., Rabu, C., ... Haffen, E. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
- Chen, P. (2019). Optimized Treatment Strategy for Depressive Disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1180, 201–217. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_11
- Conway, C. R., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2017). Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>
- Corral, R., Alessandria, H., Agudelo Baena, L. M., Ferro, E., Duque, X., Quarantini, L., Caldieraro, M. A., Cabrera, P., & Kanevsky, G. (2022). Suicidality and Quality of Life in Treatment-Resistant Depression Patients in Latin America: Secondary Interim Analysis of the TRAL Study. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.812938>
- Dibernardo, A., Lin, X., Zhang, Q., Xiang, J., Lu, L., Jamieson, C., Benson, C., Lee, K., Bodén, R., Brandt, L., Brenner, P., Reutfors, J., & Li, G. (2018). Humanistic outcomes in treatment resistant depression: A secondary analysis of the STAR*D study. *BMC Psychiatry*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1920-7>
- Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439–1445. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439>
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonnel, G., & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*, 20(10), 1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
- Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>
- John Rush, A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., George Niederehe, M., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Maurizio Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 16311(November), 1905–1917.
- Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S., & Cline, S. (2019). The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of Affective Disorders*, 242(June), 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- Lynch, F., Dickerson, J., O'Keefe-Rosetti, Maureen; Sengupta, S., Chow, W., & Pesa, Jaqueline. (2020). Incremental Healthcare Costs for Persons With Treatment resistant Depression in Managed Care Organizations. *The American Journal of Managed Care*, 1–3.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjpp.134.4.382>
- Mrazek, D. A., Hornberger, J. C., Altar, C. A., & Degtiar, I. (2014). A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. *Psychiatric Services*, 65(8), 977–987. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300059>

- Pilon, D., Sheehan, J. J., Szukis, H., Singer, D., Jacques, P., Lejeune, D., LeFebvre, P., & Greenberg, P. E. (2019). Medicaid spending burden among beneficiaries with treatment-resistant depression. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 8(6), 381–391. <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0140>
- Sheehan, K. H., & Sheehan, D. V. (2008). Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *International Clinical Psychopharmacology*, 23(2), 70–83. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f2b4d6>
- Soares, B., Kanevsky, G., Teng, C. T., Pérez-Esparza, R., Bonetto, G. G., Lacerda, A. L. T., Uribe, E. S., Córdoba, R., Lupo, C., Samora, A. M., & Cabrera, P. (2021). Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatric Quarterly*. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09930-x>
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Serretti, A., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062–1070. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0713>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. W. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *Journal of the American Medical Association*, 282(18), 1737–1744. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
- Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXIX(142), 275–299.
- Tamayo, J. M., Rosales-Barrera, J. I., Villaseñor-Bayardo, S. J., & Rojas-Malpica, C. (2011). Consenso latinoamericano basado en la evidencia sobre el diagnóstico y manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud Mental*, 34(3), 267–273.
- van Hout, B., Janssen, M. F., Feng, Y.-S., Kohlmann, T., Busschbach, J., Gollacki, D., Lloyd, A., Scalone, L., Kind, P., & Pickard, A. S. (2012). Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*, 15(5), 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.008>
- Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
- World Health Organisation. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. In *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. <https://doi.org/10.1002/mas>

Uso simultáneo de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo en mujeres que reciben psicofármacos. De la teoría a la práctica de la salud integral

Simultaneous use of contraceptives and hormone replacement therapy in women receiving psychoactive drugs. From theory to integral health practice

Silvina Mazaira¹, Mariana Giménez²

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.485>

Resumen

La sexualidad de las personas con trastornos mentales es una temática habitualmente teñida de prejuicios y estigma. Las mujeres con trastornos mentales severos presentan mayor vulnerabilidad a padecer enfermedades de transmisión sexual, ser víctimas de violencia de género y tener embarazos no intencionales. En adultas y adolescentes, las relaciones sexuales bajo la influencia del alcohol o de otras drogas, o en momentos de descompensación de su cuadro de base son a menudo no planificadas, con parejas de riesgo, sin métodos anticonceptivos y con menor capacidad para negociar prácticas sexuales seguras. Desde una perspectiva de género y de derechos humanos, en la atención de mujeres con trastornos mentales, es necesario incluir los derechos sexuales y reproductivos como parte del tratamiento. Por tal motivo, hablar con nuestras pacientes sobre sus deseos de tener hijos, o no, sobre su vida sexual y la provisión de un método anticonceptivo acorde a su elección y necesidades, forma parte de la consulta psiquiátrica. Los anticonceptivos hormonales están ampliamente utilizados a nivel global, constituyendo uno de los grupos de fármacos más prescritos. Se estima que más de 100 millones de mujeres los consumen para evitar el embarazo, como tratamiento de los sangrados abundantes, las menstruaciones dolorosas o el acné. Resultan de la combinación de derivados estrogénicos y progestágenos, o progestágenos solos. En esta revisión se focalizará en la descripción de los diversos métodos anticonceptivos hormonales, en la terapia hormonal de reemplazo y en las particularidades del uso simultáneo con psicofármacos en mujeres tratadas por trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: Anticonceptivos - Estrógenos - Progestágenos - Terapia hormonal de reemplazo - Psicofarmacología.

Abstract

Sexuality in people with mental disorders is a topic usually tinged with prejudice and stigma. Women with severe mental disorders are more exposed to suffer sexually transmitted diseases, becoming victims of gender violence and being involved with unintended pregnancies. In adults and adolescents, sexual intercourse under the influence of alcohol or other drugs, or during worsening or exacerbation of baseline symptoms or condition, are often unplanned, unprotected, with casual partners from high risk groups, without contraceptive methods and with less capacity to agree or deny safe sexual practices. Sexual and reproductive rights as well as gender perspective need to be considered an integral part of women with mental disorders health being and treatment. For this reason, discussing with patients about their desire

RECIBIDO 8/11/2022 - ACEPTADO 15/1/2023

¹Médica especialista en psiquiatría. Hospital de Emergencias Psiquiátricas "T. de Alvear", Buenos Aires, Argentina. Docente del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA. Presidenta del Capítulo de Salud Mental y Psiquiatría Perinatal de APSA. Presidenta honoraria del Capítulo de Salud Mental de las Mujeres de APSA.

²Médica especialista en psiquiatría. Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", Buenos Aires, Argentina. Docente del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Autora correspondiente:

Silvina Mazaira

smazaira20@gmail.com



or not to have children, their sexual life and provide them the most adequate options of contraceptive methods taking into consideration their needs so that and informed decision should be part of the psychiatric consultation. Hormonal contraceptives are widely used globally, being one of the most prescribed groups of drugs. It is estimated that more than 100 million women take oral contraceptives to prevent pregnancy, to treat menstrual pain and/or menstrual heavy bleeding or to control acne. Oral contraceptives result from the combination of estrogen and progestin derivatives, or progestins alone. This review will focus on the description of each hormonal contraceptive methods and hormone replacement therapy and the special features of their concomitant use with psychotropic drugs during treatment of women with psychiatric disorders.

Key words: Contraceptives - Estrogens - Progestins - Hormone replacement therapy - Psychopharmacology.

Introducción

Los trastornos mentales son altamente prevalentes. En Argentina, la prevalencia de vida de cualquier trastorno mental en mayores de 18 años de edad fue de 29,1 %, siendo los diagnósticos más frecuentes los trastornos de ansiedad (16,4 %) y los trastornos del estado de ánimo (12,6 %) (Stagnaro, 2018). Se ha demostrado en estudios epidemiológicos que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer trastornos afectivos y de ansiedad, con una probabilidad 1.3 a 2.6 veces mayor que los hombres (Seedat, 2009).

La edad de inicio de los trastornos mentales es temprana, siendo la mediana de edad de inicio de 20 años para la población argentina (Cía, 2018). Hay una superposición entre los trastornos mentales y el período de edad fértil de las mujeres, que persiste durante largo tiempo ya que tanto el curso de los síntomas como la duración de los tratamientos suelen ser prolongados.

En una encuesta realizada en el año 2017 en la ciudad de Buenos Aires el 22,4 % de la población general informó estar utilizando algún tipo de psicofármaco (Leiderman, 2018). Por otro lado, son las mujeres quienes más psicofármacos consumen (Li, 2017)..

Los anticonceptivos hormonales también son ampliamente utilizados. Según datos de la División de Población de las Naciones Unidas publicados en el año 2019, la tasa mundial de uso de anticonceptivos modernos (píldoras anticonceptivas, los productos inyectables y los implantes hormonales) para mujeres de entre 15 y 49 años fue del 58 %, siendo la tasa en Argentina del 66 % (UNFPA, 2019).

El empleo de terapia hormonal del reemplazo en mujeres menopáusicas es un tema que ha generado controversias y ha tenido sus cambios a lo largo de los años. En la actualidad la indicación se encuentra reservada para mujeres con síntomas disruptivos y sin contraindicaciones (NAMS, 2018).

Hormonas sexuales femeninas y trastornos psiquiátricos

El síndrome disfórico premenstrual, la depresión puerperal y los trastornos afectivos de la menopausia son cuadros clínicos en los que la susceptibilidad a las variaciones hormonales constituye un factor central. En el caso del síndrome premenstrual los síntomas se presentan únicamente en la fase premenstrual y se ha demostrado una alta sensibilidad a la fluctuación de hormonas y sus metabolitos, particularmente alopregnanolona. Con respecto a la depresión puerperal, existe un grupo de pacientes con inicio rápido de los síntomas restringido al periodo posparto en el que se ha sugerido una susceptibilidad particular a las fluctuaciones de niveles hormonales. Finalmente, y si bien existen resultados contrapuestos, algunos estudios postulan una asociación entre menopausia y depresión en mujeres sin historia previa de depresión (Kuhener, 2017).

Por otro lado, tanto para los estrógenos como para los progestágenos se han propuesto mecanismos que los vinculan con la respuesta al estrés y el desarrollo de ansiedad, pudiendo explicar al menos en parte la mayor frecuencia de trastornos de ansiedad en el sexo femenino. La evidencia sugiere que tanto los trastornos de ansiedad como los vinculados al estrés y trauma son más prevalentes y presentan síntomas más severos en mujeres que en hombres. A pesar de que existen diferencias socioeconómicas y en la exposición al trauma que contribuyen a explicar esta diferencia, los factores biológicos juegan un rol importante, incluyendo los cambios en los niveles de hormonas sexuales. De modo similar a lo que sucede en la depresión, las diferencias de frecuencia de acuerdo al sexo, emergen en la adolescencia y las mujeres tienen mayor riesgo no sólo para desarrollar trastornos de ansiedad sino también para presentar exacerbación de los síntomas durante las fases de su ciclo reproductivo que se caracterizan por bajos niveles hormonales.

Las hormonas sexuales podrían influir aumentando la vulnerabilidad al estrés y facilitando el mantenimiento de los síntomas una vez desarrollados. Se ha propuesto que serotonina y alopregnanolona podrían funcionar como ansiolíticos endógenos, siendo la modulación de serotonina y alopregnanolona por estradiol y progesterona uno de los mecanismos moleculares involucrados en este efecto (Li, 2017).

Por su parte, el cerebro puede considerarse como el órgano endócrino más importante, si se toman en cuenta las hormonas que se sintetizan en el hipotálamo. A su vez, las hormonas secretadas por las glándulas periféricas impactan en la actividad cerebral. En particular, las hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) actúan sobre las neuronas, las sinapsis y las células gliales, regulando la supervivencia, la diferenciación y la conectividad de grupos específicos. Además, el cerebro es capaz de sintetizar neuroesteroides a partir del colesterol y de metabolizar los esteroides hormonales en derivados con capacidad de neuromodulación (Vega-Rivera, 2012). Actualmente se reconoce que la progesterona ejerce acciones neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (De Nicola, 2011). Los estrógenos también han demostrado propiedades neuroprotectoras, especialmente en patologías relacionadas con el envejecimiento (Veiga, 2005).

Salud sexual y reproductiva en mujeres con trastornos mentales

La salud sexual se comprende desde el paradigma de la salud integral. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud, definió a la salud sexual como *la experiencia del proceso permanente de consecución de bienestar físico, psicológico y sociocultural relacionado con la sexualidad*.

El Programa Nacional de salud sexual y procreación responsable fue creado en el año 2003 a partir de la sanción de la Ley Nacional 25.673, en la cual se considera a la salud sexual como un derecho, y se garantiza a los ciudadanos la posibilidad de llevar una vida sexual saludable y gratificante, así como la posibilidad de elegir y acceder a información y asesoramiento en relación con la planificación del embarazo, métodos anticonceptivos, prevención y detección de enfermedades de transmisión sexual. Es una obviedad remarcar que las personas con trastornos mentales, en tanto sujetos de derecho, están contempladas en el marco de la ley y en los tratamientos que implementamos debemos garantizar el cumplimiento de sus derechos sexuales y reproductivos.

La sexualidad de las personas con trastornos mentales es una temática habitualmente teñida de prejuicios y estigma, ya que se las considera desinhibidas, promiscuas, o por el contrario, asexuadas. Las mujeres con trastornos mentales severos presentan mayor vulnerabilidad a padecer enfermedades de transmisión sexual, ser víctimas de violencia de género y tener embarazos no intencionales (Seeman, 2011). En adultas y adolescentes, las relaciones sexuales bajo la influencia del alcohol o de otras drogas, o en momentos de descompensación de su cuadro de base son a menudo no planificadas, con parejas de riesgo, sin métodos anticonceptivos y con menor capacidad para negociar prácticas sexuales seguras. Los adolescentes con historia de hospitalizaciones psiquiátricas inician las relaciones sexuales a una temprana edad, son menos propensos a usar preservativos, tienen mayores tasas de infecciones de transmisión sexual, presentan mayores tasas de embarazo no planificado y tienen más parejas sexuales que los adolescentes sin antecedentes de trastornos mentales. Las mujeres con trastorno bipolar también presentan altas tasas de embarazo no intencional y a más temprana edad (Marengo y col., 2015).

Como se desprende de lo anterior, y en consonancia con una perspectiva de género y de derechos humanos, en la atención de mujeres con trastornos mentales, es necesario incluir los derechos sexuales y reproductivos como parte del tratamiento. Por tal motivo, hablar con nuestras pacientes sobre sus deseos de tener hijos, o no, sobre su vida sexual y la provisión de un método anticonceptivo acorde a su elección y necesidades, forma parte de la consulta psiquiátrica.

Particularidades del uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con trastornos mentales

Como se señaló anteriormente, las mujeres con trastornos psiquiátricos representan un segmento muy vulnerable de la población en cuanto a la posibilidad de ser víctimas de violencia sexual, abusos, trata, y por consiguiente presentar embarazos no planificados con el consecuente riesgo que ello ocasiona, tanto para la mujer como para el desarrollo obstétrico. Por tal motivo es muy importante recalcar la necesidad de realizar una correcta anamnesis en lo referente al desarrollo y ejercicio de su sexualidad y tipo de prácticas sexuales, con el fin de poder orientar a la paciente en la elección del método anticonceptivo y del cuidado integral de su salud (García Esteve, 2017)

Es aconsejable insistir en la doble protección, es decir, el uso de un método anticonceptivo y el uso de

preservativo, ya que este último es el único método que previene las infecciones de transmisión sexual.

En lo referente al uso de anticonceptivos hormonales en las mujeres en tratamiento psiquiátrico, éstos se elegirán de acuerdo a la accesibilidad al método (canasta disponible de anticonceptivos en el sistema de salud en el cual se atiende), la preferencia de la paciente, la eficacia del método y la existencia o no de condiciones que contraindiquen el empleo de alguno de los fármacos en cuestión.

Los criterios médicos de elegibilidad (OMS) son una serie de recomendaciones basadas en la evidencia que sirven para tomar decisiones en cuanto a la elección del método más adecuado en diferentes situaciones según la información más actualizada. Las condiciones que afectan la elegibilidad para el uso de cada método anticonceptivo se ordenaron en 4 categorías (ver Tabla 1).

En la práctica clínica, se aconseja que con categorías 1 y 2, se puede utilizar el método elegido, mientras que con categorías 3 y 4 se prefiere evitar ese método.

Los criterios médicos de elegibilidad se actualizan periódicamente, y están disponibles en la web. Si bien una descripción exhaustiva de todas las condiciones excede el objetivo de este trabajo, se considerarán los parámetros que suelen estar comprometidos en las mujeres que padecen trastornos psiquiátricos. Se focalizará en los anticonceptivos hormonales, pero recordemos que el DIU de cobre, o la anticoncepción quirúrgica son métodos posibles que no presentan las complicaciones del uso de hormonas.

- **Edad:** en mayores de 40 años los anticonceptivos combinados poseen criterio 2. Se prefieren los anticonceptivos de progestágenos solo.
- **Lactancia:** los anticonceptivos combinados tienen criterio 4. Se indican anticonceptivos de progestágeno solo.

Tabla 1. Criterios médicos de elegibilidad según la OMS

Categoría	Condiciones
1	Una condición para la que no hay restricción en cuanto al uso del método anticonceptivo
2	Las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados
3	Los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método
4	Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo

- **Tabaquismo:** en mujeres mayores de 35 años y que fuman más de 15 cigarrillos por día hay que evitar los anticonceptivos combinados (criterio 4) y utilizar los de progestágenos exclusivamente.
- **Obesidad:** los anticonceptivos combinados o de progestágeno solo poseen criterio 2.
- **Múltiples factores de riesgo cardiovascular** (edad, tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipemia, diabetes): preferible evitar los anticonceptivos combinados (criterios 3 y 4), y utilizar los de progestágeno solo.
- **Hipertensión:** preferible evitar anticonceptivos combinados (criterios 3 y 4). Se eligen los de progestágeno solo.
- **Dislipemia sin otro factor de riesgo cardiovascular:** anticonceptivos combinados y de progestágeno solo presentan criterio 2.
- **Epilepsia** (interacciones con antiepilépticos): la epilepsia no es una contraindicación para el uso de anticonceptivos hormonales. El cuidado que requiere es por las interacciones con fármacos antiepilépticos.
- **Migrañas con aura en mayores de 35 años:** esta condición posee criterio 4, se prefiere evitar el uso de anticonceptivos hormonales.

Por último, deberemos evaluar en cada caso cuál es la mejor alternativa posible para la anticoncepción en cada paciente respetando la elección de la mujer. Las mujeres con esquizofrenia o trastorno bipolar con curso de la enfermedad signado por recaídas e internaciones frecuentemente presentan sobrepeso, diabetes tipo 2, tabaquismo y sedentarismo, condiciones que son riesgosas para el uso de anticonceptivos hormonales (Seeman, 2011). Por tal motivo, las opciones de métodos de larga duración, representan sin duda la mejor alternativa para lograr anticoncepción (inyectables, implante, DIU), ya que no dependen del factor de la usuaria para lograr su eficacia (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2019; Seeman, 2011) y no se han vinculado con empeoramiento de síntomas de la serie depresiva (Pagano, 2016).

Hormonas sexuales femeninas

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

La síntesis de hormonas sexuales femeninas se realiza en los ovarios, órganos que forman parte del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Este sistema gobierna el ciclo que se produce mes a mes en las mujeres, conocido como ciclo sexual femenino o ciclo menstrual.

El sistema hormonal femenino consta de 3 grupos de hormonas:

- la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de origen hipotalámico,
- las hormonas adenohipofisarias: hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH),
- las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona.

Control hipotalámico

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que produce la liberación de las hormonas hipofisarias FSH y LH. La producción de GnRH se realiza en neuronas localizadas en los núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial del hipotálamo. Desde allí se transporta a través de las prolongaciones axonales hacia la zona pálida de la eminencia media, desde donde es secretada hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario (Dagklis, 2015).

La GnRH se secreta de manera pulsátil, siendo esta característica esencial para su función. Múltiples centros neuronales del sistema límbico transmiten señales a los núcleos hipotalámicos para modificar la frecuencia y la intensidad de los pulsos de GnRH (Hall, 2016), que cambian en las diferentes fases del ciclo menstrual, y controlan la síntesis FSH y LH (Dagklis, 2015).

Las acciones de retroalimentación a nivel hipotalámico son mediadas por sistemas neurosecretorios vecinos que poseen receptores para esteroides sexuales debido a que las neuronas productoras de GnRH no expresan receptores para progesterona y estradiol. Algunas neuronas liberan GABA y beta endorfinas disminuyendo los pulsos y otras estimulan los pulsos con glutamato, noradrenalina y kisspeptina (Dagklis, 2015).

Hormonas hipofisarias

La adenohipófisis contiene células gonadotropas que poseen receptores para GnRH y producen FSH y LH. Estas dos hormonas estimulan células efectoras en los ovarios que sintetizan hormonas sexuales (Richards, 2018).

Durante cada mes del ciclo sexual femenino ocurre un aumento y una disminución cíclicas de ambas hormonas. Al comienzo de cada ciclo las concentraciones de FSH y LH experimentan un aumento ligero a moderado, siendo el ascenso de FSH algo mayor y previo al de LH. Alrededor del día 12-13 ambas hormonas experimentan una caída debido a la retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos. En la mitad del ciclo, previo a la ovulación, se produce un aumento repentino y notable de LH (se multiplica 6 a 10 veces) y de FSH. La causa de este pico sería el efecto

de retroalimentación positiva peculiar que ejercen los estrógenos sobre la adenohipófisis cuando se elevan por encima de un nivel umbral (Hall, 2016; Brunton, 2019). Finalmente, durante la fase lútea, las concentraciones de FSH y LH bajan por la retroalimentación negativa que ejercen sobre la hipófisis y el hipotálamo las hormonas secretadas por el cuerpo lúteo.

En la fase folicular temprana, LH se liga a receptores ubicados en las células de la teca interna del ovario estimulando la producción de andrógenos (androstenediona, testosterona) y el crecimiento de los folículos. Durante la fase folicular tardía, LH se une también a receptores en las células de la granulosa promoviendo aún más la maduración folicular y la producción de inhibina (Dagklis, 2015).

En tanto que FSH se une en la fase folicular a receptores ubicados en las células de la granulosa del ovario e induce la aromatización de andrógenos sintetizados en las células de la teca interna, para producir estrógenos. En la fase folicular tardía FSH estimula la producción de inhibina y la unión de LH a sus receptores en las células de la granulosa (Dagklis, 2015).

FSH y LH actúan de forma sinérgica para producir la ovulación y luego LH convierte a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras principalmente de progesterona, surgiendo así el cuerpo lúteo.

En la fase lútea tardía, la caída de LH lleva a la transformación del cuerpo lúteo en cuerpo albicans que no posee capacidad de producir esteroides (Hall, 2016).

Hormonas ováricas

Las hormonas ováricas son esteroides producidos esencialmente a partir del colesterol sanguíneo. Se sintetizan primero andrógenos y progesterona en las células de la teca bajo el control de la LH. En la fase folicular, y antes de que estas dos hormonas puedan abandonar los ovarios, la FSH estimula la actividad de la enzima aromatasa de las células de la granulosa que convierten en estrógenos casi todos los andrógenos y gran parte de la progesterona (Hall, 2016).

Durante la fase folicular predomina la producción de estrógenos, con un máximo de secreción hacia el día 12-13 del ciclo. Luego de la ovulación, las células de la granulosa y de la teca producen principalmente progesterona (Dagklis, 2015). Sobre el final del ciclo sexual femenino, y en ausencia de embarazo, caen los niveles de ambas hormonas cuando el cuerpo lúteo degenera.

Estrógenos

En el plasma de la mujer solo hay cantidades significativas de tres estrógenos: β -estradiol, estrona y estriol.

El principal estrógeno secretado por los ovarios es el β -estradiol, originado a partir de los andrógenos en las células de la granulosa ovárica (Brunton, 2019). También se liberan pequeñas cantidades de estrona, pero la mayor parte de ella se forma en los tejidos periféricos a partir de los andrógenos secretados por las cortezas suprarrenales y por las células de la teca ovárica. El estriol es un estrógeno débil, producto oxidativo derivado tanto de estradiol como de la estrona, cuya conversión tiene lugar en el hígado (Brunton, 2019).

El estradiol es el estrógeno predominante durante el período premenopáusico. Después de la menopausia, el principal estrógeno circulante es la estrona. Durante el embarazo, la placenta produce estriol en grandes cantidades. La potencia estrogénica del β -estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol (Hall, 2016).

Los estrógenos circulan unidos por lo general a globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SBHG) y, en menor grado a la albúmina sérica (Brunton, 2019). Sólo una pequeña fracción (1-3%) circula en forma libre. Dado que la unión con la albúmina es de baja afinidad, estas hormonas pueden disociarse fácilmente a hormonas libres, por tal motivo se considera que el pool de hormona unida a la albúmina está disponible para acción biológica. Se estima que en una mujer con ciclos menstruales normales el 60% del estradiol circula unido a albúmina y el 38% a SHBG (Stanczyk, 2013). En tanto que el 16% de la estrona circula unida a SHBG y el 80% a albúmina (Kuhl, 2005).

La biotransformación hepática es rápida, siendo convertido el estradiol a estrona, y esta última a estriol, que es el principal metabolito urinario.

Los tres estrógenos se excretan por orina, junto con sus conjugados de glucurónido y sulfato. Pero también se someten a circulación entero-hepática vía conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar, hidrólisis en el intestino principalmente por enzimas bacterianas y finalmente reabsorción (Brunton, 2019). Este circuito retrasa la eliminación final y prolonga la vida media de eliminación del estradiol hasta las 13 a 20 hs. (Stanczyk, 2013).

Las acciones de los estrógenos se basan en mecanismos genómicos mediados por interacciones con los receptores de estrógenos nucleares ER α y ER β , pero también por mecanismos rápidos no genómicos que involucran receptores de membrana celular que se acoplan con proteínas G y pueden activar cascadas de señalización intracelulares.

La variabilidad en la expresión y distribución de ER α y ER β en los diversos tejidos y órganos puede explicar las grandes diferencias en la respuesta a diferentes estrógenos. A su vez, los diversos estrógenos difieren en su afinidad de unión a los receptores (Kuhl, 2005).

Consideraciones farmacológicas sobre los estrógenos

Además de los agonistas de estrógenos naturales como estradiol, estrona y estriol se utilizan otros estrógenos como el etinilestradiol y el mestranol.

El etinilestradiol es un derivado sintético de estrógenos humanos desarrollado para aumentar la potencia después de la administración oral. Se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media prolongada de 13 a 27 hs. Se metaboliza en hígado, principalmente por el CYP 3A4, y en menor medida por el CYP 2C9. Luego se conjugua con glucurónico mediante la enzima uridina-difosfato glucuroniltransferasa (UGT). El mestranol, luego de su absorción, se convierte rápidamente en el hígado a etinilestradiol.

Los estrógenos se absorben bien a través de la piel. Las formulaciones de administración transdérmica proporcionan una liberación lenta y sostenida de estrógenos y niveles en sangre más constantes que con la administración oral.

El metabolismo hepático de los estrógenos administrados por vía oral es mucho mayor que el de otras vías. Con la aplicación transdérmica se reduce el impacto sobre la síntesis de proteínas hepáticas, ya que no expone al hígado a altas concentraciones de estrógenos a través de la circulación portal (Kuhl, 2005).

Progesterona

La progesterona es secretada principalmente por el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino, y durante el embarazo es producida por la placenta. En plasma circula unida a albúmina (80%) y en menor proporción a la globulina fijadora de corticosteroides (17%) (Kuhl, 2005). Tiene una vida media de eliminación de 5 minutos aproximadamente, siendo metabolizada principalmente en el hígado a metabolitos hidroxilados y conjugados de sulfato y glucurónido, que se eliminan en orina.

Las diversas acciones de la progesterona son provocadas por interacciones genómicas con los receptores de progesterona (PR), que existen en dos isoformas, PR-A y PR-B, y por interacciones rápidas no genómicas con sitios de unión a la membrana (Kuhl, 2005).

La acción biológica de los progestágenos depende de la presencia de estrógenos, ya que los estrógenos

juegan un papel clave en la inducción del receptor de progesterona, mientras que los progestágenos regulan negativamente la expresión del receptor de estrógenos (Kuhl, 2005).

Consideraciones farmacológicas sobre los progestágenos

Además de la progesterona natural, se encuentran disponibles cuatro tipos de progestágenos sintéticos activos por vía oral: los derivados de progesterona, los derivados de 19-norprogesterona, los derivados de 19-nortestosterona y el derivado de espirolactona (drospironona). Todos ejercen actividades progestágenas y en algunos tejidos antiestrogénicas. Según su estructura química, pueden actuar como andrógenos débiles o antiandrógenos, glucocorticoides o antimineralocorticoides.

La mayoría de las preparaciones utilizadas en la clínica contienen un progestágeno sintético que se puede utilizar en dosis relativamente bajas porque su inactivación es lenta debido a sus características estructurales. La progesterona, al administrarse vía oral, puede metabolizarse a más de 30 metabolitos, entre los cuales algunos ejercen actividades fisiológicas específicas. La vía más importante es la formación de 5α y 5β -pregnanolona con acción sedante luego de unirse al receptor GABA A. Otros metabolitos son 20-dihidroprogesterona, que tiene 25-50% de la potencia progestágena de la progesterona, 11-desoxicorticosterona, que es un mineralocorticoide potente, 17 α -hidroxiprogesterona y el producto final inactivo pregnanodiol (Kuhl, 2005).

Métodos anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales están ampliamente utilizados a nivel global. Se estima que más de 100 millones de mujeres los consumen para evitar el embarazo, como tratamiento de los sangrados abundantes, las menstruaciones dolorosas o el acné (Skovlund, 2016). Resultan de la combinación de derivados estrogénicos y progestágenos, o progestágenos solos. El mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación. Este efecto lo logran al inhibir la liberación de hormona GnRH hipotalámica, lo que disminuye la liberación de LH y FSH hipofisarias con la consecuente disminución de la síntesis gonadal de estrógeno y progesterona. A su vez, también disminuyen los niveles de alopregnanolona y pregnanolona en hipocampo y corteza cerebral. El mecanismo por el cual los anticonceptivos hormonales disminuyen los neuroesteroides no está del todo dilucidado (Porcu, 2019).

Habitualmente son bien tolerados, la mayoría de las mujeres que los consumen no reportan cambios o refieren un estado anímico de bienestar (Lundin, 2017). Pero otras mujeres experimentan irritabilidad y episodios afectivos del tipo de la depresión o de intensa labilidad emocional (con una prevalencia de 4 - 10 %), lo que es una frecuente causa de discontinuación (Porcu, 2019; Schaffir, 2016).

La asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y la depresión ha sido estudiada en algunos trabajos. En una revisión sobre este tema publicada por Bottcher y colaboradores en 2012, se mencionan algunas críticas en cuanto a la asociación propuesta ya que el término depresión se emplea en diversos artículos sin la rigurosidad de un sistema diagnóstico, así como las formulaciones de los anticonceptivos son muy variadas como para establecer conclusiones generalizadas. En otro trabajo, Worly y colaboradores (2018) estudiaron la posible asociación entre el uso de anticonceptivos de progestágeno solo y depresión, pero no pudieron establecer la relación entre ambas situaciones. Por tal motivo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sostiene que las mujeres con depresión pueden utilizar cualquier método anticonceptivo hormonal, y señala que no hay ninguna contraindicación específica (ACOG, 2019).

Las mujeres que tienen episodios depresivos con reagudización premenstrual podrían beneficiarse con el empleo de anticonceptivos hormonales que suprimen las oscilaciones normales del ciclo sexual y disminuyen la irritabilidad o la labilidad propias de los síntomas premenstruales (Robakis, 2019). Por tal motivo, el uso de anticonceptivos hormonales continuos podría ser útil en mujeres que sufren de trastorno disfórico premenstrual, si bien hay que tener presente que este trastorno se asocia con una elevada respuesta al placebo, y que los estudios no son concluyentes. Parecería que los anticonceptivos hormonales disminuyen la intensidad de los síntomas premenstruales, aunque no los suprimen totalmente (Yonkers, 2017). Entre los compuestos hormonales, la drospironona (anticonceptivo progestacional con acción antiandrogénica) tiene especial utilidad en el tratamiento de este trastorno (Robakis, 2019).

Estudios en ratas indican que el uso crónico de anticonceptivos hormonales combinados provoca una respuesta chata al estrés de la alopregnanolona y la corticosterona, lo cual sugiere una mayor vulnerabilidad al estrés y podría incrementar la susceptibilidad a los trastornos afectivos (Pluchino, 2013). En varios

estudios de cohorte prospectivos se encontró una asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales (en especial anticonceptivos de progestágeno solo) en mujeres adolescentes con un diagnóstico más temprano de depresión, consumo de psicofármacos e intentos de suicidio (Porcu, 2019; Skovlund, 2018; Wirehn, 2010). Esta asociación plantea la pregunta acerca de la seguridad del uso de hormonas sexuales sintéticas en un período vital en el cual todavía no se ha completado el desarrollo cerebral y físico.

Si bien se postula que los anticonceptivos hormonales tienen impacto a nivel cerebral, al modificar la neurotransmisión, la síntesis de factores neurotróficos, la síntesis de neuroesteroides, la memoria y el aprendizaje, la afectividad y el comportamiento social y sexual, los mecanismos por los cuales se realizan estas acciones no están claros y no han podido todavía ser replicados en estudios preclínicos (Pluchino, 2013). En algunos trabajos se pone el acento en la mayor predisposición de las mujeres a padecer trastornos afectivos o a sufrir cuadros de ansiedad, minimizando el potencial efecto negativo de los anticonceptivos, al sostener que los trabajos más antiguos utilizaban dosis mayores de hormonas sexuales, y que las píldoras más modernas han mejorado la tolerancia y el impacto negativo con las microdosis (Schaffir, 2016).

Descripción de los diversos anticonceptivos hormonales

Entre los anticonceptivos hormonales encontramos los siguientes tipos de acuerdo a su formulación (combinados de estrógenos y progestágenos o de progestágeno solo) y vía de administración como se detallan en la *Tabla 2*.

A la hora de elegir alguno de los diversos métodos, debemos tener en cuenta la eficacia anticonceptiva teórica, y la eficacia anticonceptiva de acuerdo al uso típico. Los métodos que dependen de la usuaria (recordar las tomas, o la fecha de inyección, o colocación adecuada) son los que tienen mayor diferencia entre la eficacia teórica con el uso perfecto y la eficacia en el uso habitual (*ver Tabla 3*).

Anticonceptivos combinados

Son compuestos de derivados estrogénicos y progestacionales. Los estrógenos utilizados son: etinilestradiol, valerato de estradiol y 17 β -estradiol. Los progestágenos: acetato de ciproterona, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno, drospirenona, dienogest, acetato de nomegestrol.

En la actualidad, en nuestro país se utilizan anticonceptivos de baja dosis, con concentraciones de etinilestradiol de 35, 30, 20 o 15 microgramos. El valerato de

Tabla 2. Anticonceptivos hormonales (tomado de Ministerio de Salud y Desarrollo Social: Métodos anticonceptivos, Guía para profesionales, 2019)

Composición hormonal	Tipo	Vía administración	Principal mecanismo anticonceptivo
Estrógeno + progestágeno	Anticonceptivos hormonales combinados	Oral: Anticonceptivos orales combinados	Anovulación
		Intramuscular: Anticonceptivo inyectable mensual	
		Anillos vaginales Parches dérmicos	
Progestágeno solo	Anticonceptivos orales de progestágeno solo (AOPS)	levonorgestrel, linesterol (vía oral)	No anovulatorio, producen alteración del moco cervical
		AOPS	desogestrel (vía oral)
	Anticonceptivos hormonales de progestágeno solo	Inyectable trimestral (IM) (acetato de medroxiprogesterona de depósito)	Anovulación
		Implantes subdérmicos (etonorgestrel y levonorgestrel)	Alteración del moco cervical, inhibición espermiática
		DIU con levonorgestrel	
Anticoncepción hormonal de emergencia		Oral: levonorgestrel	Anovulación

Tabla 3. Eficacia de los métodos anticonceptivos: uso habitual, uso correcto y continuidad en el uso (tomado de Ministerio de Salud y Desarrollo Social: Métodos anticonceptivos, Guía para profesionales, 2019)

MAC	% mujeres que tienen embarazo no intencional en el 1er año		% de mujeres que continúan el uso al año
	uso típico	uso perfecto	
Preservativo peneano	18	2	42
Preservativo vaginal	21	5	41
Anticonceptivo oral combinado y de progestágeno solo	9	0,3	67
Parche	9	0,3	67
Anillo vaginal	9	0,3	67
Diafragma	12	6	57
DIU de cobre	0,8	0,6	78
DIU con levonorgestrel	0,2	0,2	82
Inyectable combinado	3	0,05	56
Inyectable de progestágeno solo (AMPD)	6	0,2	56
Implante subdérmico	0,05	0,05	84
Ligadura tubaria	0,5	0,5	100
Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad	24	0,4 – 5	47

estradiol se usa en dosis de 2 mg, y el 17 β -estradiol en 1,5 mg. (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2019).

De acuerdo con las dosis de cada compuesto, los anticonceptivos orales combinados pueden ser:

- Combinados monofásicos (todos los comprimidos tienen las mismas dosis de estrógenos y progestágenos). Son los más ampliamente utilizados.
- Combinados trifásicos. El blíster tiene 3 tipos de comprimidos para cada etapa del ciclo.
- Combinados cuatrifásicos (las dosis de estrógenos son decrecientes y las de progestágenos son crecientes durante el ciclo).

Cualquier persona con capacidad de gestar sana y joven, o mayor de 35 años no fumadora puede utilizarlos. En las mujeres con trastornos mentales no es aconsejable el uso de los anticonceptivos orales en general, ya que la eficacia disminuye si no se toman correctamente, y la *compliance* a los tratamientos es de por sí compleja en estas pacientes.

En las siguientes condiciones se desaconseja el uso de anticonceptivos hormonales combinados (ACOG, 2019):

- Lactancia.
- Mujeres con patología cardiovascular.
- Hipertensión.
- Migraña.
- Diabetes.
- Hepatitis.

- Interacciones con ciertos medicamentos: rifampicina o rifabutina, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina).
- Trombosis venosa o embolismo pulmonar
- Tumor de hígado.
- Antecedente de ACV.

Anticonceptivos de progestágeno solo

Estos anticonceptivos son utilizados cuando se debe evitar el uso de estrógenos. Son indicados en las siguientes situaciones:

- En postparto inmediato y durante la lactancia. No alteran la composición de la leche ni son perjudiciales para el bebé.
- Mujeres fumadoras mayores de 35 años.
- Mujeres con múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Antecedentes de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
- Enfermedad cardíaca isquémica actual o pasada.
- Migraña sin aura.
- Antecedente de colestasis asociada al uso de anticonceptivos.

Es frecuente encontrar alteraciones en el patrón de sangrado, incluso amenorrea, pero sin relevancia clínica.

Interacciones entre las distintas clases de psicofármacos y los anticonceptivos hormonales

Es muy importante conocer las interacciones de los psicofármacos con los anticonceptivos hormonales, porque la consecuencia más relevante es la potencial pérdida de eficacia del anticonceptivo que puede ocasionar un embarazo no intencional.

Fármacos antiepilépticos

Hay dos mecanismos que pueden explicar la falla de la anticoncepción en mujeres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes: la inducción enzimática y el aumento de la capacidad de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) para unirse a los progestágenos y así disminuir la fracción libre. Fármacos como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina incrementan la concentración plasmática de la SHBG (Crawford, 2002).

Los fármacos antiepilépticos que son inductores enzimáticos de las enzimas del sistema CYP 450 hepático aceleran la metabolización de los anticonceptivos estrogénicos y ocasionan la disminución de la concentración plasmática del anticonceptivo con la consecuente pérdida de eficacia. Los inductores de amplio espectro también inducen otras enzimas metabolizadoras como la uridin-glucuronil-transferasa (UGT) y la enzima epóxido hidrolasa. Entre ellos se incluyen los siguientes fármacos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona (Zaccara, 2014). Por otra parte, oxcarbazepina, eslicarbazepina, felbamat, rufinamida, topiramato (en dosis mayores de 200 mg) y perampanel son inductores más débiles de un grupo más restrictivo de isoenzimas del CYP 450 y de UGT (Zaccara, 2014). Al aumentar el metabolismo de los anticonceptivos, disminuye su concentración plasmática lo que precipita que puedan ocurrir sangrados intermenstruales y pérdida de la capacidad anovulatoria. Se ha estudiado que con dosis mayores de etinilestradiol (50 microgramos) se podría suplir el efecto negativo sobre la ovulación, a expensas de una mayor exposición a efectos adversos por la carga estrogénica (Davis, 2011). Sin embargo, con la amplia canasta disponible de métodos anticonceptivos, en la práctica se prefiere evitar este tipo de anticonceptivos hormonales en mujeres tratadas con carbamazepina o antiepilépticos inductores enzimáticos.

La inducción enzimática es un proceso que requiere la síntesis de nuevas enzimas, lo cual demora unos días en producirse, no es inmediato. Es bueno tenerlo presente, ya que las posibles interacciones no

serán registradas con las primeras tomas. Asimismo, si el fármaco inductor es discontinuado, se observará un incremento en los niveles plasmáticos del segundo medicamento (con los posibles efectos adversos) al retornar a su nivel de metabolización habitual.

La *carbamazepina* es un fuerte inductor de las enzimas microsomales, en especial CYP 1A2, 2C9, 2B6, 3A4 y 3A3, lo cual estimula el metabolismo y disminuye los niveles plasmáticos de los sustratos de estas enzimas (entre los cuales se encuentran el etinilestradiol y levonorgestrel). También aumenta la unión de los estrógenos y progesterona a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SBHG), lo que contribuye a disminuir la droga libre farmacológicamente activa (Procyshyn, 2015).

La *oxcarbazepina* posee actividad inductora del CYP 3A4, lo cual interfiere con el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, que pueden disminuir sus concentraciones en un 50 % (Jufe, 2017).

El *topiramato* también provoca una disminución del nivel plasmático de anticonceptivos estrogénicos, disminuyendo su eficacia.

Las formulaciones anticonceptivas que pueden ser afectadas por la inducción de los antiepilépticos incluyen: los anticonceptivos orales combinados, el inyectable mensual combinado, los parches, el anillo vaginal, el implante subdérmico, la pastilla de anticoncepción de emergencia y la minipíldora (estos últimos anticonceptivos sólo de progestágenos). Se puede lograr la anticoncepción con dispositivos intrauterinos, con el anticonceptivo inyectable trimestral de progestágeno solo o con los métodos quirúrgicos (Reimers, 2016; ACOG, 2019).

La interacción entre *lamotrigina* y anticonceptivos orales compuestos por derivados estrogénicos es diferente. Los anticonceptivos producen una disminución de la concentración plasmática de lamotrigina de un 27 - 64 % por lo cual es esta droga la que pierde efectividad, con el consecuente riesgo de convulsiones cuando se la utiliza en epilepsia o de desestabilización afectiva en pacientes bipolares (Gaffield, 2011).

La lamotrigina utiliza la vía de la conjugación con glucurónico como principal vía metabólica. El mecanismo por el cual se produce la interacción es la inducción de la glucuronización de la lamotrigina que provoca el etinilestradiol (Zaccaro, 2014). Los derivados progestacionales no alteran la metabolización de la lamotrigina. Esta interacción tiene un patrón cíclico cuando se utilizan preparaciones de anticonceptivos trifásicos o cuatrifásicos, ya que se ha observado un aumento de la toxicidad de lamotrigina en la sema-

na en la cual los comprimidos tienen placebo o una concentración más baja de estrógenos (puede aumentar la concentración de lamotrigina en un 50 %). Este aumento en la concentración de lamotrigina en la semana libre de píldora revela que esta interacción, mediante la inducción de la vía de la UGT se produce más rápidamente que la de la inducción enzimática del CYP 450 (Christensen, 2007). Existen reportes de embarazos no intencionales en mujeres tratadas con lamotrigina, aunque las causas de las fallas en la anticoncepción no están explicitadas.

También se observa este tipo de interacción cíclica, aunque menos pronunciada, en mujeres que reciben ácido valproico y oxcarbazepina, ambas metabolizadas por glucuronización, mecanismo inducido por los estrógenos (Johnston, 2014; Zaccara, 2014).

Entre los fármacos antiepilépticos, el ácido valproico es un inhibidor enzimático de amplio espectro (inhibe la actividad de las isoenzimas UGT 1A4 y 2B7, del CYP 2C9, y más débilmente del CYP 2C19 y 3A4). La inhibición enzimática provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos afectados, y a diferencia de la inducción, es un proceso que ocurre inmediatamente (Zaccara, 2014).

El ácido valproico no posee actividad inductora del CYP 450, por lo cual no presenta interacciones que generen pérdida de eficacia anticonceptiva. El levetiracetam no es inductor enzimático y no se metaboliza por el sistema del CYP 450 (Sabers, 2011). La pregabalina, el gabapentin, la tiagabina, la lacosamida, el vigabatrim, la zonisamida, la etosuximida y las benzodiazepinas no afectan las concentraciones de anticonceptivos (Zaccara, 2014).

En la *Tabla 4* se detallan las interacciones entre anticonceptivos y fármacos antiepilépticos más significativas según criterios médicos de elegibilidad.

Benzodiazepinas

La interacción entre anticonceptivos y benzodiazepinas resulta en una disminución del metabolismo de las benzodiazepinas que utilizan la oxidación, como diazepam, clordiazepóxido, nitrazepam, por inhibición del metabolismo asociado a los estrógenos (Jufe,

2017; Ochs, 1987). Pueden provocar un aumento en la vida media del alprazolam de un 29 %. Por otro lado, el diazepam puede inhibir el metabolismo de los anticonceptivos combinados (Procyshyn, 2015). El lorazepam no presenta interacciones relevantes con los anticonceptivos hormonales (Robinson, 2002).

Antipsicóticos

Una situación que se repite en la práctica clínica es la creencia de las mujeres que están tomando antipsicóticos bloqueantes D2 (que pueden tener amenorrea o menstruaciones irregulares como efectos adversos) de que la ausencia de sangrado menstrual regular, sería indicio de anovulación y por consiguiente de protección anticonceptiva. Obviamente que esta creencia es falsa, ya que la hiperprolactinemia asociada a los bloqueantes D2 no produce anovulación, y carece de acción anticonceptiva.

Los estrógenos pueden potenciar la hiperprolactinemia asociada al tratamiento con antipsicóticos bloqueantes del receptor D2 (Jufe, 2017). Se describe un caso de aumento del nivel plasmático de clorpromazina (con temblores y disquinesias) luego del agregado de un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol y norgestrel). El etinilestradiol es un inhibidor del CYP 1A2 y 2C19, además de ser metabolizado por el CYP 3A4 (Procyshyn, 2015). También hay reportes de aumento de la concentración plasmática de clozapina (con mareos, letargo, embotamiento y convulsiones) luego de la inclusión de un anticonceptivo combinado que contenía etinilestradiol 35 microgramos (Procyshyn, 2015).

Antidepresivos

Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar su concentración plasmática, lo que puede ocasionar efectos adversos propios de los tricíclicos. Por el contrario, hay un reporte de inhibición del metabolismo del anticonceptivo provocado por amitriptilina (Procyshyn, 2015).

La terapia hormonal de reemplazo y los anticonceptivos hormonales pueden disminuir el metabolismo del bupropión a través del CYP 2D6 (Procyshyn,

Tabla 4. Criterios médicos de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres que toman antiepilépticos

	Anticonceptivos orales e inyectables combinados	Anticonceptivo de progestágeno solo	AMPD (inyectable trimestral)	Implante
Fenitoína, primidona, CMZ, OXC, barbitúricos. Topiramato	CME: 3	CME: 3	CME: I	CME:2
Lamotrigina	CME: 3	CME: I	CME: I	CME: I

2015), lo que ocasiona una disminución en el efecto clínico del antidepresivo, ya que su acción está mediada mayormente por su metabolito hidroxibupropión (Palovaara, 2003, Damoiseaux, 2014).

La fluoxetina y la fluvoxamina pueden inhibir el metabolismo de los anticonceptivos orales y aumentar su concentración plasmática, y con ello sus efectos adversos (Procyshyn, 2015).

Se ha descripto que el hipericum (hierba de San Juan) puede inducir las enzimas del CYP 3A4 y acelerar el metabolismo de los anticonceptivos, con la consecuente disminución de la concentración plasmática y pérdida de eficacia (ACOG, 2019, Berry-Bibee, 2016).

Terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas

La menopausia se define por el periodo menstrual final y marca el fin de la capacidad reproductiva de la mujer. Representa un proceso de envejecimiento reproductivo gradual que ocurre a una edad promedio de 51 años (Hall, 2015). La transición a la menopausia (perimenopausia) es un periodo de 10 a 15 años en el que las fluctuaciones de las hormonas gonadales se vuelven marcadas e impredecibles provocando irregularidades y finalmente el cese de los ciclos menstruales y la función ovárica (Toffol, 2015). El inicio de la perimenopausia está asociado con una disminución de hormonas inhibitoras de los ovarios, lo que conduce a aumentos de FSH y estrógenos para mantener la foliculogénesis. Estos cambios compensatorios dejan de ser suficientes en la medida que se produce mayor pérdida de la función ovárica y se produce mayor variabilidad en los niveles de ambas hormonas (Hall, 2015). En la perimenopausia tardía y los años posmenopáusicos se observa que mientras que los niveles de estrógeno y progesterona disminuyen, los niveles de FSH y LH aumentan (Maki, 2019) hasta 15 veces para FSH y 10 veces para LH (Hall, 2015).

La correlación causal entre los síntomas depresivos y la menopausia sigue siendo un tema de debate. Clínicamente se ha observado que los síntomas de la menopausia pueden exacerbar los síntomas depresivos y viceversa. Los cambios hormonales parecen tener una influencia específica en el origen del trastorno anímico. Las fluctuaciones en los niveles hormonales se han asociado a un aumento de la sintomatología depresiva, como ocurre en el síndrome disfórico premenstrual, en la depresión puerperal y en la depresión perimenopáusica (Zanardi, 2007). Estos trastornos del estado de ánimo que responden a las hormonas

a menudo ocurren en las mismas mujeres, constituyendo un subgrupo de mujeres más vulnerables a las oscilaciones hormonales (Kornstein, 2010).

La probabilidad de desarrollar depresión es 1,74 veces mayor en mujeres que cursan la perimenopausia temprana que en las premenopáusicas para aquellas con antecedentes de trastorno depresivo mayor (Kornstein, 2010). Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren mayor de riesgo de desarrollo de síntomas psiquiátricos incluso entre quienes nunca experimentaron depresión. Un estudio longitudinal encontró que las mujeres peri menopáusicas tenían 4 veces más probabilidades de experimentar síntomas depresivos clínicamente significativos y 2,5 más probabilidades de ser diagnosticadas de trastorno depresivo mayor (Maki, 2019).

La depresión durante la menopausia tiene un inicio y un curso más insidiosos y una etiología multifactorial (Graziottin, 2009). La constelación sintomática incluye síntomas depresivos clásicos que coexisten con síntomas específicos de la menopausia como los trastornos vasomotores, los trastornos del sueño y sexuales, cambios en el peso y el nivel de energía y síntomas urinarios (Maki, 2019).

Los estrógenos modulan la función serotoninérgica en el sistema nervioso central. Los receptores de estrógeno están presentes no solo en el hipotálamo sino también en el hipocampo, la amígdala, el *locus coeruleus*, el cerebelo, la hipófisis, el prosencéfalo basal, la corteza cerebral y las células gliales. Además, diferentes tipos de neuronas (colinérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas) responden a los estrógenos y la progesterona (Toffol, 2015). El estradiol aumenta la expresión de la enzima triptófano hidroxilasa-2 y el transportador de serotonina y disminuye la expresión del receptor de serotonina 1A y de las monoamino oxidasas A y B a través de la interacción con sus receptores intracelulares. De esta manera el estradiol modula la expresión de genes que regulan la neurotransmisión serotoninérgica, influyendo en la síntesis y degradación de serotonina y modulando a algunos de sus receptores (Hernández-Hernández, 2019). De manera similar, la progesterona participa del control de los sistemas serotoninérgico, colinérgico y opioide ejerciendo funciones neuroprotectoras y ansiolíticas (Toffol, 2015).

El uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR) fue aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) en el año 1941, utilizándose inicialmente solo estrógenos. Años después, debido al aumento de los casos de cáncer de útero y endometrio, la THR incluyó a los

progestágenos. Hoy en día tiene un uso limitado debido a los riesgos que conlleva y se indica para controlar los síntomas relacionados con la menopausia a la dosis más baja y durante el periodo de tiempo más corto posible. Las indicaciones aprobadas por FDA incluyen: síntomas vasomotores, prevención de pérdida ósea, hipotrofenismo causado por hipogonadismo, ooforectomía y síntomas genitourinarios (NAMS, 2018).

La utilización de terapia hormonal de reemplazo en los cuadros depresivos continúa siendo controversial y los estudios han mostrado resultados contradictorios. El estudio de Thase (2005) mostró una respuesta más pobre a los ISRS en las mujeres mayores con respecto a las más jóvenes, pero la THR eliminó tal diferencia cuando fue administrada concomitantemente con el antidepresivo. En la misma línea, Zanardi y colaboradores (2007) hallaron que el grupo de mujeres que tomaba THR respondía mejor a los ISRS, sin diferencias entre quienes recibían estrógenos solos y quienes recibían estrógenos y progesterona.

En contraposición, Kornstein y colaboradores (2010) informaron que las mujeres menopáusicas que recibieron THR tenían mejor funcionamiento físico y menos características melancólicas, pero igual gravedad de depresión. En un análisis comparativo de respuesta a sertralina con y sin THR no se evidenció mayor mejoría de los síntomas depresivos en quienes recibían el tratamiento hormonal, pero si se produjeron efectos sobre la calidad de vida y la mejoría clínica global (Schneider, 2001). El estudio STAR*D utilizó citalopram y no mostró diferencias en las tasas de respuesta y de remisión entre las mujeres posmenopáusicas que recibían THR y las que no la recibían (Kornstein, 2013).

En su metaanálisis, Rubicow y colaboradores (2015) concluyen que existe alguna evidencia que respalda la eficacia antidepressiva del estradiol en la perimenopausia, pero no en mujeres posmenopáusicas. En los casos de depresión manifiesta y en la posmenopausia el efecto de mejoría del estado de ánimo con THR tiene una eficacia cuestionable (NAMS, 2018). Algunos autores postulan que puede haber un subgrupo de mujeres particularmente sensibles a los cambios hormonales para quienes la THR puede mejorar el resultado del tratamiento antidepressivo (Kornstein, 2010).

No existe un consenso claro sobre la posible acción contrapuesta del componente progestágeno sobre los efectos beneficiosos del estrógeno, probablemente debido a las diferentes preparaciones, dosis y vías de administración que existen en el mercado (Toffol, 2015).

Actualmente, la terapia hormonal sola parece ser eficaz en la depresión leve, mientras que los fármacos antidepressivos son necesarios en la depresión mayor. La recomendación clínica para las mujeres que cumplen con los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor debe ser la indicación de antidepressivos como tratamiento de primera línea. Mientras que para aquellas con síntomas perimenopáusicos depresivos leves la terapia estrogénica preferiblemente en gel o transdérmica, puede considerarse de primera línea (Graziottin, 2009; Leonhardt, 2019)

A su vez, los antidepressivos pueden ayudar a disminuir la frecuencia de síntomas vasomotores, aunque son menos efectivos que la terapia hormonal. La paroxetina cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de síntomas vasomotores.

Consideraciones finales

Para finalizar, queremos remarcar la importancia que tiene que los psiquiatras aborden el tema de la salud sexual con sus pacientes como parte del abordaje integral de la salud. Conocer los diversos métodos anticonceptivos disponibles y sus particularidades en mujeres en tratamiento psicofarmacológico permite orientarlas para una elección responsable y adecuada a su singularidad, que previene embarazos no planificados y las reconoce como sujetos de derecho. A su vez, en la postmenopausia, el uso concomitante de terapia hormonal de reemplazo y psicofármacos es una eventualidad posible, y conocerla es parte de nuestra tarea.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- ACOG Practice Bulletin No. 206. (2019). Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstetrics and gynecology*, 133(2), e128–e150. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003072>
- Berry-Bibee, E. N., et al (2016). Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 650–667. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.011>
- Berry-Bibee, E. N., Kim, M. J., Tepper, N. K., Riley, H. E., & Curtis, K. M. (2016). Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.010>
- Bolea-Alamanac, B., Bailey, S. J., Lovick, T. A., Scheele, D., & Valentino, R. (2018). Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(2), 125–133. <https://doi.org/10.1177/0269881117747578>
- Bookholt, D. E., & Bogers, J. P. (2014). Oral contraceptives raise plasma clozapine concentrations. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(3), 389–390. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000074>

- Bosak, M., Słowik, A., Iwańska, A., Lipińska, M., & Turaj, W. (2019). Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. *Seizure*, 66, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.014>
- Böttcher, B., Radenbach, K., Wildt, L., & Hinney, B. (2012). Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(1), 231–236. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2298-2>
- Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B. C. Goodman & Gilman (2019). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ª Edición en español. McGraw-Hill. México.
- Chen, G., Lee, R., Højer, A. M., Buchbjerg, J. K., Serenko, M., & Zhao, Z. (2013). Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clinical drug investigation*, 33(10), 727–736. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>
- Christensen, J., et al. (2007). Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48(3), 484–489. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00997.x>
- Cia, A.H., Stagnaro, J.C., Aguilar Gaxiola, S., et al. (2018). Lifetime prevalence and age-of-onset of mental disorders in adults from the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53 (4): 341-350. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1492-3>
- Crawford P. (2002). Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS drugs*, 16(4), 263–272. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216040-00005>
- Dagklis T., Ravanos K., Makedou K., Kourtis A. & Rouso D. (2015) Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. *Gynecological Endocrinology*; 31(1):14-17. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.959917>
- Damoiseaux, V. A., Proost, J. H., Jiawan, V. C., & Melgert, B. N. (2014). Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. *Clinical pharmacokinetics*, 53(6), 509–519. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0145-2>
- Davis, A.R., Westhoff, C.L. and Stanczyk, F.Z. (2011). Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: Effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia*, 52: 243-247. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02917.x>
- De Nicola, A.F. et al. (2011). Desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en esteroides neuroactivos y neuroesteroides para el tratamiento de neuropatologías experimentales. *Acta Bioquím Clin Latinam*; 45(4): 599 – 719.
- Frizell, B., & Dumas, J. A. (2018). Examining the Relationship Between Neurosteroids, Cognition, and Menopause With Neuroimaging Methods. *Current psychiatry reports*, 20(11), 96. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0963-2>
- Gaffield, M. E., Culwell, K. R., & Lee, C. R. (2011). The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*, 83(1), 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.013>
- García-Esteve, L., Roca Lecumberri, A., Torres Giménez, A., Subirá Alvarez, S., Martín Santos, R. (2017). Planificación del embarazo en mujeres con trastornos mentales. En: García-Esteve, Valdés Miyar. *Manual de psiquiatría Perinatal. Guía para el manejo de los trastornos mentales durante el embarazo, posparto y lactancia*. Editorial Médica Panamericana.
- Giannini, A., Caretto, M., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2019). Optimizing quality of life through sex steroids by their effects on neurotransmitters. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 22(1), 55–59. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1543265>
- Gordon, J. L., et al. (2015). Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *The American journal of psychiatry*, 172(3), 227–236. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>
- Graziottin, A., & Serafini, A. (2009). Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause international*, 15(2), 76–81. <https://doi.org/10.1258/mi.2009.009021>
- Hall J. E. (2015). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(3), 485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>
- Hall J. E. (2016) Guyton y Hall *Tratado de fisiología médica*. Edición en español de la decimotercera edición de la obra original en inglés Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier, España
- Haslemo, T., Refsum, H., & Molden, E. (2011). The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *British journal of clinical pharmacology*, 71(4), 611–615. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03880.x>
- Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., & Jiménez-Rubio, G. (2019). Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression. *Current neuropharmacology*, 17(5), 459–471. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180628165107>
- Hillner K, Slattery D, Pletzer B (2019). Neurobiological mechanisms underlying sex-related differences in stress-related disorders: Effects of the neuroactive steroids on the hippocampus. *Frontiers in Neuroendocrinology* 55; 100796. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100796>
- Jensvold, M.F., Dan, C.E. (2001). Psychological aspects of the menstrual cycle. En: Stotland, N. Stewart, D.E. (eds). *Psychological aspects of women's health care*. The interface between psychiatry and obstetrics and gynecology. 2nd edition. American Psychiatric Press, Inc.
- Johnston, C. A., & Crawford, P. M. (2014). Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Current treatment options in neurology*, 16(5), 288. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0288-3>
- Jufe, G. (2017). *Psicofarmacología Práctica*. 4ta ed. Polemos.
- Kornstein, S. G., et al (2013). Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Journal of women's health*, 22(2), 121–131. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3479>
- Kornstein, S. G., Young, E. A., Harvey, A. T., Wisniewski, S. R., Barkin, J. L., et al (2010). The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 17(4), 828–839. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181d770a8>
- Kuchner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*, 4 (2): 146-158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kuhl H. (2005). Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 8 Suppl 1, 3–63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
- Langer R. D. (2017). The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 20(2), 91–96. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1280251>
- Leiderman, E. (2018). Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. Comparación 2005-2017. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*, Vol. XXIX: 313-318.
- Leonhardt, M. (2019). Low mood and depressive symptoms during perimenopause - Should General Practitioners prescribe hormone replacement therapy or antidepressants as the first-line treatment? *Post reproductive health*, 25(3), 124–130. <https://doi.org/10.1177/2053369119847867>
- Lewis, C. A., Kimmig, A. S., Zsido, R. G., Jank, A., Derntl, B., & Sacher, J. (2019). Effects of Hormonal Contraceptives on Mood: A Focus on Emotion Recognition and Reactivity, Reward Processing, and Stress Response. *Current psychiatry reports*, 21(11), 115. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1095-z>
- Li, S. H., & Graham, B. M. (2017). Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? *The potential role of sex hormones*. *The lancet. Psychiatry*, 4(1), 73–82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30358-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30358-3)
- Lundin, C., et al. (2017). Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle- A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.033>

- Luscher, B., Mohler, H., (2019). Brexanolone, a neurosteroid antidepressant vindicates de GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000 Research* 2019, 8: 751. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18758.1>
- Maki, P. M., et al. (2019). Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Journal of women's health* (2002), 28(2), 117–134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7492>
- Marengo, E. et al (2015). Unplanned pregnancies and reproductive health among women with bipolar disorder. *J Affect Disord* 178; 201 – 205. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.033>
- Mendoza, N., & Sanchez-Borrego, R. (2014). Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas*, 78(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.017>
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Secretaría de Gobierno, Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva (2019). Métodos anticonceptivos. *Guía práctica para profesionales de la salud*. Actualización 2019.
- Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Friedman, H.L., Burstein, E.S., Locniskar, A., Harmatz, J.S., & Shader, R. (1987). Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 41. <https://doi.org/10.1038/clpt.1987.72>
- Pagano, H. P., Zapata, L. B., Berry-Bibee, E. N., Nanda, K., & Curtis, K. M. (2016). Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.06.012>
- Palovaara, S., Pelkonen, O., Uusitalo, J., Lundgren, S., & Laine, K. (2003). Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 74(4), 326–333. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00202-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00202-9)
- Parry, B.L. (2000). Hormonal basis of mood disorders in women. En: Frank, E. *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychiatric Press.
- Pluchino, N., Santoro, A., Casarosa, E., Wenger, J. M., Genazzani, A. D., Petignat, P., & Genazzani, A. R. (2013). Advances in neurosteroids: role in clinical practice. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 16 Suppl 1, 8–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.809647>
- Porcu, P., Serra, M., & Concas, A. (2019). The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Frontiers in neuroendocrinology*, 55, 100799. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100799>
- Procyshyn, R.M., Bezchlibnyk-Butler, K.Z., Jeffries, J.J. (editors) (2015). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 21st rev. ed. Hogrefe Publishing. <https://doi.org/10.1027/00474-000>
- Rajan, S., & Kreatsoulas, C. (2019). A review of menopausal hormone therapy: recalibrating the balance of benefit and risk. *Polish archives of internal medicine*, 129(4), 276–280. <https://doi.org/10.20452/pamw.4412>
- Reddy DS (2010). Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 3(2): 183-192. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.3>
- Reddy, D. S., & Estes, W. A. (2016). Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 37(7), 543–561. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.003>
- Reimers, A., Brodtkorb, E., & Sabers, A. (2015). Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*, 28, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.006>
- Richards J.S. (2018). The Ovarian Cycle. Vitamins and hormones 107:1-25. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.009>
- Riecher-Rössler, A. (2017). Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The lancet. Psychiatry*, 4(1), 63–72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30379-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30379-0)
- Robakis, T., Williams, K. E., Nutkiewicz, L., & Rasgon, N. L. (2019). Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Current psychiatry reports*, 21(7), 57. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1034-z>
- Robinson, G. E. (2002). Women and psychopharmacology. *Medscape Women's Health eJournal*, 7(1), 264–266.
- Rodríguez Tabernero, L., Manzanares, M.A., Mendoza, N. (2015). *Farmacoterapia en Medicina de la Reproducción*. Manual Práctico. Editorial Médica Panamericana.
- Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and Progestogens: Synthesis and Action in the Brain. *Journal of neuroendocrinology*, 28(7), 10.1111/jne.12402. <https://doi.org/10.1111/jne.12402>
- Rubinow, D. R., Johnson, S. L., Schmidt, P. J., Girdler, S., & Gaynes, B. (2015). Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depression and anxiety*, 32(8), 539–549. <https://doi.org/10.1002/da.22391>
- Rudolph, L. M., Cornil, C. A., Mittelman-Smith, M. A., Rainville, J. R., Reame-Healey, L et al (2016). Actions of Steroids: New Neurotransmitters. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(45), 11449–11458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2473-16.2016>
- Sabers, A., & Christensen, J. (2011). No effect of oral contraceptives on the metabolism of levetiracetam. *Epilepsy research*, 95(3), 277–279. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.001>
- Schaffir, J., Worly, B. L., & Gur, T. L. (2016). Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*, 21(5), 347–355. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>
- Schneider, L. S., Small, G. W., & Clary, C. M. (2001). Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 9(4), 393–399. <https://doi.org/10.1097/00019442-200111000-00007>
- Seedat, S., Scott, K.M., Angermeyer, M.C., et al. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (7): 785-795. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Seeman, M. V., & Ross, R. (2011). Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *Journal of psychiatric practice*, 17(4), 258–269. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000400263.52913.dc>
- Sidhu, J., Job, S., Singh, S., & Philipson, R. (2006). The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 61(2), 191–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02539.x>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception with Depression. *JAMA psychiatry*, 73(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., Lange, T., & Lidegaard, Ø. (2018). Association of Hormonal Contraception with Suicide Attempts and Suicides. *The American journal of psychiatry*, 175(4), 336–342. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>
- Soares, C. N., & Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *Journal of psychiatry & neuroscience*, 33(4), 331–343.
- Soares, C. N., Steiner, M., Prouty, M. S. N. (2005). Effects of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on the central nervous system during menopause. En: Stewart, D.E. (ed). *Menopause. A mental health practitioner's guide*. American Psychiatric Publishing Inc.

- Stagnaro, J. C., Cía, A. H., Aguilar Gaxiola, S., et al. (2018). Twelve-month prevalence rates of mental disorders and service use in the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53(2):121-129. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1475-9>
- Stahl, S.M. (2014). *Guía del prescriptor. Psicofarmacología esencial de Stahl*. 5ta edición. Cambridge University Press.
- Stanczyk, F. Z., Archer, D. F., & Bhavnani, B. R. (2013). Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*, 87(6), 706-727. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.12.011>
- Stern, T. A., Fava, M., Wilens, T. E., Rosenbaum, J. F. (2016). *Massachusetts General Hospital. Psychopharmacology and neurotherapeutics*. 1st edition, Elsevier.
- Thase, M. E., Entsuah, R., Cantillon, M., & Kornstein, S. G. (2005). Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *Journal of women's health*, 14(7), 609-616. <https://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.609>
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. (2018). *Menopause (New York, N.Y.)*, 25(11), 1362-1387. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>
- Toffol, E., Heikinheimo, O., & Partonen, T. (2015). Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*, 22(5), 564-578. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000323>
- Tsutsui K. (2016). How to contribute to the progress of neuroendocrinology: new insights from discovering novel neuropeptides and neurosteroids regulating pituitary and brain functions. *General and comparative endocrinology*, 227, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.05.019>
- UNFPA, Fondo de Población de la Naciones Unidas (2019). Estado de la población mundial 2019. En: https://www.unfpa.org/es/informe_sobre_el_estado_de_la_poblacion_mundial_2019.
- Vega-Rivera, N.M., Fernández Guasti, J.A., Ramírez Rodríguez, G.B., Castro García, M., Estrada Camarena, E. (2012). Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión. *Salud Mental*; 35: 527-533.
- Veiga, S., García Segura, L.M., Azcoitia, I. (2005). Neuroesteroides y esteroides sexuales en el sistema nervioso central. *Rev Arg Endoc y Metab*; 42(3): 73 - 89.
- Wiréhn, A. B., Foldemo, A., Josefsson, A., & Lindberg, M. (2010). Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*, 15(1), 41-47. <https://doi.org/10.3109/13625181003587004>
- Worly, B. L., Gur, T. L., & Schaffir, J. (2018). The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*, 97(6), 478-489. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.01.010>
- Yeh, W. L., Lin, H. Y., Wu, H. M., & Chen, D. R. (2014). Combination treatment of tamoxifen with risperidone in breast cancer. *PLoS one*, 9(6), e98805.
- Yilmaz, C., Karali, K., Fodelianaki, G., Gravanis, A., Chavakis, T. et al (2019). Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in neuroendocrinology*, 55, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100788>
- Yonkers, K. A., Cameron, B., Gueorguieva, R., Altemus, M., & Kornstein, S. G. (2017). The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *Journal of women's health*, 26(4), 321-328. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5941>
- Zaccara, G., & Perucca, E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 16(4), 409-431. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0714>
- Zanardi, R., Rossini, D., Magri, L., Malaguti, A., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2007). Response to SSRIs and role of hormonal therapy in post-menopausal depression. *European neuropsychopharmacology*, 17(6-7), 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.11.001>

¿Apatía o embotamiento emocional por ISRS? Una revisión de la literatura

Emotional Blunting or apathy by SSRI? A systematic review about their emotional effects

Gonzalo Emmanuel Barbosa Eyler¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.486>

Resumen

Introducción: Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que revolucionaron desde su surgimiento, el campo de la terapéutica psicofarmacológica, y se encuentran en la primera línea de recomendación para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del trastorno depresivo mayor. Si bien son mejor tolerados y presentan un mejor perfil de efectos adversos que los clásicos, no están exentos de ellos. Dentro de los efectos adversos de los ISRS poco considerados por los profesionales de la salud, se encuentran la apatía o el embotamiento mental. Se han reportado en la literatura restricciones del rango de las emociones que están relacionadas con la vida normal, como la capacidad de llorar o de sentir placer. Este fenómeno ha sido designado de varias maneras, como embotamiento emocional, apatía, indiferencia emocional, disminución de sensibilidad o de la respuesta emocional. **Objetivos:** El objetivo del trabajo es analizar los efectos a nivel emocional de los ISRS, descritos en la literatura. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura publicada en Pubmed desde 2006 hasta 2021, con las palabras Mesh "SSRI" and "Apathy" and "emotional blunting". **Resultados:** Según reportes de la literatura, el embotamiento emocional producido por los ISRS se genera en al menos un 50 % de los pacientes que lo reciben, con diferentes intensidades entre ellos. **Conclusión:** Si bien se han reportado efectos de embotamiento emocional o apatía con varios grupos de antidepresivos, todos los reportes concuerdan que se produce con más frecuencia en pacientes medicados con ISRS que con otros antidepresivos.

Palabras claves: Apatía - Embotamiento mental - Antidepresivos - ISRS.

Abstract

Introduction: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are a group of antidepressants that have revolutionized the psychopharmacological therapeutic field since their appearance. They are in the first line of recommendation for the treatment of anxiety disorders and major depressive disorder. And although they are better tolerated and have a better side effect profile than the classic ones, they are not exempt from them. Among the adverse effects of SSRIs little considered by health professionals, are apathy or mental dullness. Restrictions of the range of emotions that are related to normal life, such as the ability to cry or feel pleasure, have been reported. This phenomenon has been called variously in the literature, such as emotional blunting, apathy, emotional indifference, or decreased sensitivity or emotional response. The aim of this review is to analyze the emotional effects of SSRI that are described in the literature. **Method:** A bibliographic review of the literature published in Pubmed from 2006 to 2021 was carried out, with the words Mesh "SSRI" and "Apathy" and "emotional blunting". **Results:** Literature reports indicate that the mental dullness produced

RECIBIDO 2/11/2022 – ACEPTADO 16/1/2023

¹Médico especialista en psiquiatría (UBA). Magister en Neuropsicofarmacología Clínica. Profesor regular adjunto de Terapéuticas y Farmacología. Facultad de Medicina, Departamento de Salud, Universidad Nacional de La Matanza (UNLaM). Jefe de trabajos prácticos regular, III Cátedra Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). ORCID: 0000000279306277

Correspondencia:

gonzalobarbosaeyler@gmail.com

Lugar de la investigación: III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.



by SSRIs is generated in at least 50 % of the patients who receive them, with different intensities between them. Conclusions: Although effects of emotional blunting or apathy have been reported with various groups of antidepressants, all reports agree that it occurs more frequently in patients taking SSRIs than with other antidepressants.

Key Words: Apathy - Emotional Blunting - Antidepressants - SSRI.

Introducción

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos que revolucionaron el campo de la terapéutica psicofarmacológica, desde su surgimiento en 1986, no sólo por su acción sobre los trastornos depresivos sino también sobre los trastornos de ansiedad, como el trastorno obsesivo compulsivo, entre otros. Como destaca Stahl (2013), pocos fármacos han logrado transformar tan drásticamente la farmacología clínica como lo han hecho los ISRS. Se estima que en los EE. UU. se realizan hasta 6 prescripciones de estas drogas por segundo, en cualquier momento del año. Los ISRS se encuentran en la primera línea de recomendación para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del trastorno depresivo mayor (Barbosa Eyler, 2021). Y si bien, al igual que los antidepresivos duales y otros nuevos fármacos son mejor tolerados y presentan un mejor perfil de efectos adversos que los clásicos antidepresivos como los Antidepresivos tricíclicos (ATC) o los IMAO (Halsband et al., 2019), no están exentos de ellos. Dentro de los efectos adversos de los ISRS, poco considerados por los profesionales de la salud, se encuentran la apatía o el embotamiento emocional (Price et al., 2009).

Si bien la eficacia de los ISRS como antidepresivos ha sido bien establecida, muchos pacientes informan que sufren una restricción del rango de las emociones que están relacionadas con la vida normal, como la capacidad de llorar o de sentir placer. Este fenómeno ha sido designado de varias maneras en la literatura, como embotamiento emocional, apatía, indiferencia emocional o disminución de sensibilidad o de la respuesta emocional (Goodwin et al., 2017).

Clásicamente se ha relacionado a la apatía como una manifestación de trastornos neuropsiquiátricos, ya que puede estar presente en pacientes con esquizofrenia, con demencia o delirium (Marin, 1991). Incluso puede estar presente en pacientes depresivos.

Moncrieff (2020) describe que personas que recibieron IRSS por diferentes trastornos mentales han reportado sentimientos de embotamiento emocional, reducción de su motivación o apatía.

El objetivo de este trabajo es analizar los efectos de los ISRS descriptos a nivel emocional en la literatura.

A continuación, se presentan dos breves viñetas clínicas a fin de ilustrar los efectos emocionales de estos antidepresivos de primera línea de elección y posteriormente se presenta una revisión de la literatura.

Viñetas clínicas

Caso 1

Paciente de 28 años, en tratamiento por TOC, medicada con sertralina en dosis de 50 mg por día. Presentó buena respuesta a la misma para el control de sus síntomas obsesivos (duda obsesiva de chequeo). Al poco tiempo de comenzar con la medicación refiere en la consulta ambulatoria: "Sueño que puedo llorar, pero cuando me despierto, pese a estar angustiada, no puedo hacerlo" (sic). La paciente describe dicha situación como un efecto no deseado.

Caso 2

Paciente de 37 años en tratamiento por Trastorno de Pánico, medicada con escitalopram 10 mg por día. Con buena respuesta, presencia de remisión de sus síntomas de pánico y ansiedad. A los 2 meses de iniciar el tratamiento indicado refiere: "No me afecta nada, mis compañeros estaban bajoneados y preocupados por la situación laboral, y a mí es como que me resbala, yo sigo contenta, quiero seguir así con la medicación" (sic). La paciente describía dicho efecto emocional como algo positivo y a su vez aclaraba el temor a discontinuar el tratamiento farmacológico cuando finalice el tiempo indicado, debido a la posibilidad de no tener ese efecto generado por su medicación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura publicada en Pubmed desde 2006 hasta 2021, con las palabras Mesh "SSRI" and "Apathy" and "Emotional blunting", obteniendo como resultado lo detallado a continuación.

Apatía por ISRS

La apatía es descripta como pérdida de interés, aplanamiento afectivo, pérdida de emociones o de energía (Padala et al., 2020). Aydemir et al. (2018) la describen como un síndrome psiquiátrico separado que incluye tres dimensiones: una emocional, una cognitiva y una conductual. Entre los síntomas emocionales se resaltan el embotamiento afectivo y la negligencia, entre los conductuales la falta de iniciativa y la disminución de la productividad y, entre los cognitivos, la falta de interés y la desmotivación sobre los planes futuros.

En los libros de farmacología clínica y terapéutica, así como en los de tratamiento de los trastornos depresivos, la apatía no suele describirse como un efecto adverso relevante de los ISRS.

Barnhart et al. en 2004 ya describían que la apatía es un evento no deseado que se presenta en sujetos medicados con ISRS y que usualmente suele ser no reconocido por el médico tratante. Según Ghaemi (2019) los ISRS pueden inducir un síndrome de apatía en algunas personas y destaca que hay que sospechar este síndrome en pacientes depresivos que ante el tratamiento con ISRS remiten de la mayoría de los síntomas neurovegetativos, excepto de la anhedonia.

Respecto a la etiología de este fenómeno, Petrova et al. (2020) consideran que no es clara, y reportan que se produce al reducir la actividad del lóbulo frontal en algunos pacientes, lo que se expresa clínicamente como aplanamiento afectivo, a veces descrito por los pacientes como incapacidad de sentir experiencias o disminución de las fluctuaciones normales de ánimo.

Por un lado, se observa en los pacientes que tienen esta sintomatología la incapacidad de sentir. Por otro, es común el pedido de algunos psicólogos, que al derivar el paciente al psiquiatra solicitan “Por favor medique al paciente, que con tanta angustia no podemos trabajar en terapia” (sic) e indirectamente están buscando un efecto “apatizante” de la medicación antidepressiva.

Las condiciones que pueden inducir disfunciones en el lóbulo frontal suelen ser causadas por desequilibrios en la neurotransmisión cerebral. Los niveles de serotonina en exceso y por tiempo prolongado a nivel sináptico pueden conducir a una disminución de la dopamina a nivel del lóbulo frontal (Kim et al, 2019).

Rothschild et al. (2014) destacan que si bien la apatía se puede presentar en pacientes con un trastorno depresivo mayor (TDM), también puede surgir como un síntoma emergente del tratamiento antidepressivo, en particular de aquellos pacientes tratados con ISRS.

Padala et al. (2020) realizaron un estudio transversal en el que analizaron 125 pacientes que eran tratados de forma ambulatoria en una clínica psiquiátrica; los dividieron entre aquellos que estaban medicados con ISRS y otros que no y compararon los dos grupos. El grupo medicado con ISRS presentó mayores tasas de apatía que el otro. Estos autores resaltan que los ISRS se asocian con falta de curiosidad, anergia y pérdida de motivación, usualmente llamada apatía. A su vez señalan la importancia de que el médico tratante sospeche de este efecto ante un paciente que esté bajo tratamiento antidepressivo y comience con una pérdida de motivación que previamente no presentaba.

Aydemir et al. (2018) analizaron a 20 pacientes con trastorno depresivo mayor y 20 pacientes con trastornos de ansiedad, de los cuales el 87,5 % fueron medicados con ISRS y el resto con ISRSN. A pesar de haberse logrado una reducción en los puntajes tanto de síntomas depresivos como ansiosos a las seis semanas de tratamiento con ISRS, este grupo se asoció con el desarrollo de apatía, tanto en pacientes con trastornos depresivos como aquellos en tratamiento por su trastorno de ansiedad. Estos autores remarcan la necesidad de tener en cuenta la aparición de este posible efecto no sólo en las primeras semanas sino también durante todo el curso del tratamiento.

Estos resultados, si bien son relevantes, hay que destacar que los ISRS son los antidepressivos usados más frecuentemente, por lo cual ello podría incidir en el alto porcentaje de apatía encontrado en los trabajos citados anteriormente.

Pimontel et al. (2021) destacan por un lado que la apatía es más común en pacientes adultos mayores deprimidos que en personas más jóvenes. Y si bien los síntomas de apatía en los gerontes se suelen tratar comúnmente con antidepressivos, los pacientes con depresión apática suelen responder menos a los antidepressivos que aquellos sin apatía. Por su parte, los mencionados autores resaltan que los ISRS, si bien son considerados de primera línea de elección para tratar la depresión, suelen exacerbar los síntomas apáticos.

Wongpakaran et al. (2007) realizaron un estudio en 384 adultos mayores deprimidos tratados con antidepressivos ISRS por un lado y otro grupo con otros antidepressivos. Si bien ambos grupos de pacientes mejoraron en sus síntomas depresivos, se observó un mayor número de casos de apatía en el grupo tratado con ISRS.

Es importante diferenciar la apatía producida por los ISRS, de la descrita por la administración de antipsicóticos de primera generación. En el caso del pa-

ciente tratado con antidepresivos, la motivación y el comportamiento se ven afectados, sin la presencia de síntomas extrapiramidales (SEP) producto de la hipodopaminergia secundaria al bloqueo de los receptores D2, o de efectos cognitivos acompañantes (Reinblatt y Riddle, 2006).

Como se mencionó anteriormente, en muchas situaciones clínicas de un paciente con intensa angustia, se busca “apatizarlo” para aliviar su sintomatología, en cuyo caso no sería un evento adverso al medicamento.

Embotamiento emocional por ISRS

El embotamiento mental se caracteriza por una restricción en las emociones, que se presenta clínicamente como indiferencia emocional y desapego, capacidad de respuesta reducida y apatía (Price et al, 2009).

Si bien el embotamiento emocional ha sido reportado por pacientes cursando un trastorno depresivo mayor, también es identificado como uno de los efectos adversos más destacados de la medicación antidepresiva que puede llevar a la interrupción del tratamiento. Esto se suele observar, en la clínica ambulatoria, con mayor frecuencia en pacientes cursando trastornos depresivos que presentan este efecto no deseado. Ello se debe a que, al mejorar su cuadro anímico, los pacientes quieren volver a sentir emocionalmente como previo al inicio de su afectación del humor que motivó el tratamiento y no toleran el embotamiento emocional producido.

Por su parte, en el caso de los pacientes con trastorno de pánico, en el que los ISRS generan embotamiento emocional, el paciente lo toma como un efecto positivo ya que disminuye aún más sus niveles de alerta o respuesta emocional, y se siente más tranquilo.

Ma et al. (2021) destacan que el inicio de la disminución de la respuesta emocional parece estar relacionado con la dosis indicada, siendo más probable que dosis más altas provoquen un mayor embotamiento emocional.

Fagiolini et al. (2020) resaltan que entre un 50 a 60 % de los pacientes tratados con ISRS o ISRSN (Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina) refieren un determinado grado de embotamiento emocional, el cual está relacionado con dicha medicación. Esto no suele verse correlacionado con la baja frecuencia de aparición que le atribuyen los manuales de psicofarmacología a la posibilidad de presentar embotamiento emocional durante el curso del tratamiento con un ISRS.

A su vez otros autores han descripto la presencia de embotamiento emocional con el tratamiento con ISRS. Holguin-Lew et al. (2013) reportaron 7 casos de pacientes con imposibilidad de llorar luego del tratamiento con ISRS, incluso en situaciones tristes o estresantes donde habría sido normal o esperado el llanto. Plantean la presencia de una disociación inversa, ya que las ganas de llorar y el estrés emocional se encontraban presentes, pero los pacientes tenían incapacidad para el llanto.

Goodwin et al. (2017) destacan que dentro de los pacientes que presentan embotamiento emocional por ISRS, un 37 % presenta una visión negativa de dicha condición y un 38 % una visión positiva de la misma. De la muestra analizada, los hombres presentaron una visión más negativa que las mujeres sobre este efecto, y entre todos los pacientes, quienes presentaban niveles más altos de embotamiento emocional, tenían también una mayor visión negativa de este efecto.

En un estudio con pacientes que realizaban tratamiento con 4 antidepresivos (escitalopram, duloxetina, vortioxetina y vilazodona) Hughes et al., (2017), compararon la presencia de efectos adversos entre ellos. En relación con el embotamiento emocional, en el caso de los pacientes que recibían escitalopram, el 10,7 % reportó dicho efecto adverso; en el grupo medicado con duloxetina fue descripto en un 8,2 %; en el de vortioxetina un 5,9 % y por último en los pacientes medicados con vilazodona se observó en un 4,1 % de los casos. Se observa que los pacientes medicados con escitalopram duplican en porcentaje, a quienes fueron medicados con los nuevos antidepresivos llamados multimodales, como la vilazodona y la vortioxetina.

Goldsmith y Moncrieff (2011) analizaron 468 descripciones sobre síntomas psicoactivos de los antidepresivos. En ese trabajo compararon los efectos emocionales de la venlafaxina y la fluoxetina. El embotamiento emocional se presentó en el 17 % de los pacientes medicados con venlafaxina versus el 19 % de los pacientes que recibieron fluoxetina, lo cual es una diferencia poco significativa.

Corruble et al. (2013) realizaron un estudio controlado, randomizado y doble ciego comparando pacientes depresivos que recibían tratamiento con agomelatina vs escitalopram, analizando la eficacia, la presencia de efectos emocionales y el sueño subjetivo. El embotamiento emocional fue menor con agomelatina (28 %) que con escitalopram (60 %). En ese estudio se observó que el efecto adverso motivo de la presente revisión, se presentó con gran diferencia

entre el grupo medicado con el ISRS versus el que fue medicado con el agonista melatonérgico, duplicándolo en porcentaje en quienes fueron medicados con escitalopram. Estos pacientes reportaron una disminución en la intensidad de sus emociones. A su vez, el 16 % de los medicados con agomelatina y el 53 % de los medicados con escitalopram, sintieron que las cosas que les importaban antes del tratamiento, ya no les parecían relevantes.

En 2021, Chirstensen et al. realizaron un estudio con el fin de validar el Cuestionario de Depresión de Oxford (ODQ = Oxford Depression Questionnaire) que fue diseñado específicamente para analizar los síntomas de embotamiento emocional en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). En dicho estudio analizaron pacientes ambulatorios entre 18 y 65 años con un diagnóstico primario de TDM y que habían tenido respuesta parcial en monoterapia a ISRS o ISRSN a una dosis adecuada por 6 semanas de tratamiento y que al presentar como efecto adverso del mismo, embotamiento emocional, fueron rotados a vortioxetina 10 a 20 mg por día. Allí observaron menores puntajes de dicha escala en pacientes luego del cambio a vortioxetina, que en quienes recibían inicialmente ISRS o ISRSN. Esto podría entenderse como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que requieren cambio de antidepressivo.

Si bien se han descrito como entidades clínicas separadas, tanto la apatía como el embotamiento emocional tienen puntos en común, ya que dentro de ellos se destaca la indiferencia. Es por esto que Sansone y Sansone (2010) proponen unificar ambos síndromes y denominarlo Indiferencia Inducida por ISRS.

Conclusiones

Si bien muchos autores describen el efecto estudiado en este trabajo de forma indistinta como apatía o embotamiento emocional, es preferible llamar a este efecto adverso como “Embotamiento mental” para no confundirse con la apatía producida por los antipsicóticos de primera generación.

Si bien se han reportado efectos de embotamiento emocional o apatía con varios grupos de antidepressivos, todos los informes de la literatura concuerdan que se produce con más frecuencia en pacientes medicados con ISRS que con antidepressivos duales o multimodales. Lo cual sugiere que los antidepressivos, cuyo mecanismo de acción es inhibir exclusivamente la recaptura de serotonina estarían más involucrados en la aparición de los efectos adversos emocionales.

Los reportes de la literatura indican que el embotamiento mental producido por los ISRS se genera en al menos un 50 % de los pacientes que lo reciben, con diferentes intensidades entre ellos.

Este efecto emocional, se puede interpretar como positivo o negativo en base al paciente. Puede ser relatado como un negativo en pacientes deprimidos que no puedan expresar sus emociones y, por otro lado, algunos pacientes lo pueden experimentar como un efecto positivo, particularmente aquellos con trastornos de ansiedad con muchos síntomas de pánico, que remitieron con la medicación y que temen que reaparezca si se retira el fármaco o si se disminuye la dosis.

La disminución de la respuesta emocional parece estar relacionado con la dosis indicada, siendo más probable que dosis más altas provoquen una mayor indiferencia afectiva.

En caso de describirlo como apatía, se recomienda tener en cuenta que la producida por los ISRS no se acompaña de SEP ni de síntomas cognitivos.

Sería necesario realizar otros estudios que planteen alternativas terapéuticas factibles y eficaces que se apliquen en caso de pacientes en los que el síntoma de embotamiento mental limite la continuidad del tratamiento, y que aún deban continuar el tiempo terapéutico indicado.

Conflictos de intereses: *el autor declara no tener conflictos de intereses.*

Referencias bibliográficas

- Aydemir, E.O. Aslan, E. & Yazici, M.K. (2018). SSRI induced Apathy syndrome. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 8(2):63-70 <http://dx.doi.org/10.5455/PBS.2018011511230>
- Barbosa Eyler G, E. (2021) Síndrome de abstinencia del escitalopram. A propósito de un caso. *Revista Argentina de Medicina*. 9(1):39-42.
- Barnhart, W. J., Makela, E. H., & Latocha, M. J. (2004). SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *Journal of psychiatric practice*, 10(3), 196–199. <https://doi.org/10.1097/00131746-200405000-00010>
- Christensen, M. C., Fagiolini, A., Florea, I., Loft, H., Cuomo, A., & Goodwin, G. M. (2021). Validation of the Oxford Depression Questionnaire: Sensitivity to change, minimal clinically important difference, and response threshold for the assessment of emotional blunting. *Journal of affective disorders*, 294, 924–931. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.099>
- Corruble, E., de Bodinat, C., Belaïdi, C., Goodwin, G. M., & agomelatine study group (2013). Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(10), 2219–2234. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000679>
- Fagiolini, A., Florea, I., Loft, H., & Christensen, M. C. (2021). Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *Journal of affective disorders*, 283, 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.106>
- Ghaemi S.N. (2019). *Clinical Psychopharmacology, Principles and Practice*. Oxford Ed.

- Goldsmith, L., & Moncrieff, J. (2011). The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. *Current drug safety*, 6(2), 115–121. <https://doi.org/10.2174/157488611795684622>
- Goodwin, G. M., Price, J., De Bodinat, C., & Laredo, J. (2017). Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *Journal of affective disorders*, 221, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
- Halsband, S., Barembaum, R., & Barbosa Eyler, G. E. (2019). Aspectos a considerar para la elección del tratamiento antidepressivo en la depresión unipolar [What to consider when choosing an antidepressant to treat unipolar depression]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXX (145), 172–181.
- Holguín-Lew, J. C., & Bell, V. (2013). "When I Want to Cry I Can't": Inability to Cry Following SSRI Treatment. *Revista colombiana de psiquiatría*, 42(4), 304–310. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70026-X)
- Hughes, S., Lacasse, J., Fuller, R. R., & Spaulding-Givens, J. (2017). Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry research*, 255, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.021>
- Kim, H. G., Koo, B. H., Lee, S. W., & Cheon, E. J. (2019). Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression. *Yeungnam University journal of medicine*, 36(3), 249–253. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00150>
- Ma, H., Cai, M., & Wang, H. (2021). Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Frontiers in psychiatry*, 12, 792960. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.792960>
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a Neuropsychiatric Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 3:243-254.
- Moncrieff, J. (2020). *A straight talking introduction to psychiatric drugs: The truth about how they work and how to come off them*. Cap. 5. Antidepressants. PCCS Books.
- Padala, P. R., Padala, K. P., Majagi, A. S., Garner, K. K., Dennis, R. A., & Sullivan, D. H. (2020). Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine*, 99(33), e21497. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021497>
- Petrova, N. N., & Markin, A. V. (2020). Síndrome de apatía u depresión en pacientes con síndrome de apatía u depresión previamente tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina [Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 120(1), 111–117. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111>
- Pimontel, M. A., Solomonov, N., Oberlin, L., Kanellopoulos, T., Bress, J. N., Hoptman, M. J., Alexopoulos, G. S., & Gunning, F. M. (2021). Cortical Thickness of the Salience Network and Change in Apathy Following Antidepressant Treatment for Late-Life Depression. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 29(3), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.06.007>
- Price, J., Cole, V., & Goodwin, G. M. (2009). Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 195(3), 211–217. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
- Reinblatt, S. P., & Riddle, M. A. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 16(1-2), 227–233. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.227>
- Rothschild, A. J., Raskin, J., Wang, C.N. Marangell, L.B. Fava, M. (2014). The relationship between change in apathy and changes in cognition and functional outcomes in currently non-depressed SSRI-treated patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, Volume 55, Issue 1, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.008>.
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2010). SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, 7(10), 14–18.
- Stahl S. (2013). *Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicación práctica*. Capítulo 7. Antidepresivos. Cambridge University Press.
- Wongpakaran, N., van Reekum, R., Wongpakaran, T., & Clarke, D. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Annals of general psychiatry*, 6, 7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-7>

Psicosis tardías y fenocopias

Late-Onset Psychosis and Phenocopies

Juan Ollari¹, Florencia Deschle², Valeria Rubiño³, Romina Blanco⁴, Natalia Ciufia⁵, Walter Delembert⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.487>

Resumen

Los síntomas psicóticos pueden manifestarse a cualquier edad, pero en las personas mayores representan un verdadero desafío diagnóstico. Pueden observarse trastornos del pensamiento, alucinaciones (usualmente visuales), trastornos del estado de ánimo con ideas delirantes, trastornos en la interacción social y ocasionalmente agresividad verbal o física (Karon & VandenBos, 1998). Desde las primeras descripciones de la psiquiatría clásica se ha intentado definir a las psicosis observadas en las personas mayores y determinar si se trata de síndromes “psiquiátricos” primarios o, por el contrario, si se los puede atribuir a otras patologías. Así, han surgido diferentes conceptos, como psicosis de comienzo tardío (*Late Onset Psychosis*) o esquizofrenia de comienzo tardío (*Late-Onset Schizophrenia – LOS*), psicosis de comienzo muy tardío (*Very Late-Onset Psychosis*) o psicosis esquizofreniforme de comienzo muy tardío (*very late-onset schizophrenia-like psychosis – VLOSL*), psicosis de la vida avanzada (*Late-Life Psychosis*), etc.

Palabras clave: Demencia - Psicosis Tardías - Esquizofrenia de comienzo tardío - Psicosis Esquizofreniforme de comienzo muy tardío - Psicosis de la vida avanzada - Demencia Frontotemporal variante conductual - Fenocopias.

Abstract

Psychotic symptoms can manifest at any age, but in the elderly they represent a real diagnostic challenge. Thought disorders, hallucinations (usually visual), mood disorders with delusions, impairment of social interaction and occasionally verbal or physical aggression may be observed (Karon & VandenBos, 1998). Since the first descriptions of classical psychiatry, attempts have been made to define the psychoses observed in the elderly and determine whether they are primary "psychiatric" syndromes or, conversely, whether they can be attributed to other pathologies. Thus, different

RECIBIDO 23/5/2023 - APROBADO 15/7/2023

¹Médico Neurólogo – Neurología de la Conducta. Docente Autorizado de Neurología – Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Jefe del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires. Miembro Titular de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA). Miembro de la Comisión Directiva de la SNA. Miembro de la Comisión Directiva del Consejo Académico de Ética en Medicina (CAEEM) – Academia Nacional de Medicina. ORCID 0000-0002-7851-9094

²Médica Especialista en Neurología, UBA. Especialista en Neuropsicología Clínica, UBA. Profesora en Medicina, USAL. Miembro Titular, SNA. Miembro del Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina. Médica del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires. ORCID 0000-0002-6939-455X

³Médica Neuróloga. Miembro Titular SNA. Miembro del Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina. Médica del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) del Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires. Docente ad-honorem de Neurología en Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, sede Hospital Británico de Bs.As.

⁴Licenciada en Psicología. Miembro Adherente de la Sociedad Neurológica Argentina. Miembro del Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina. Psicóloga del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

⁵Licenciada en Psicología. Miembro Adherente de la Sociedad Neurológica Argentina. Miembro del Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina. Psicóloga del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

⁶Licenciado en Psicología. Docente de Psicología, Cátedra de Psicología General I, Facultad de Psicología, UBA. Neuropsicólogo de Planta del Servicio I6, Neurología, del Hospital de Salud Mental "José T. Borda". Psicólogo del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo) – Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

Autor correspondiente:

Juan Ollari

jaollari@gmail.com



concepts have emerged, such as Late Onset Psychosis or Late-Onset Schizophrenia, Very Late-Onset Psychosis or Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis – VLOSL), Late-Life Psychosis, etc.

Key words: Dementia - Psychosis - Late-Onset Psychosis - Late-Onset Schizophrenia - Very Late-Onset Schizophrenia - Like Psychosis - Late-Life Psychosis - behavioral variant Frontotemporal Dementia - Phenocopies.

Introducción

Las psicosis [del griego ψύχωσις, psicosis, a su vez derivada de ψυχή, *psykhe*, ‘alma’, ‘mente’ y el sufijo ωσις, -osis, ‘formación’, ‘impulso’ o ‘conversión’] se caracterizan por la interpretación errónea de la realidad, las falsas creencias y la desorganización del pensamiento. Pueden ser atribuidas clásicamente a enfermedades psiquiátricas (psicosis “primarias”) o ser causadas por enfermedades sistémicas o neurológicas (psicosis “secundarias”). Aproximadamente el 60 % de pacientes mayores con psicosis de reciente comienzo son portadores de una psicosis secundaria (Reinhardt & Cohen, 2015), en la que los síntomas se manifiestan como marcadores de estado. Sin embargo, pueden manifestarse también como rasgos específicos de las psicosis primarias.

Uno de los principales problemas del diagnóstico psiquiátrico consiste en la dificultad de transformar conceptos abstractos en categorías concretas: la “reificación” (*reification*) (Insel et al., 2010; Cuthbert & Insel, 2013), interpretada como el “el acto de convertir algo abstracto (existente como un pensamiento o idea) en algo real” (Cambridge Dictionary).

Un tema no menor en el diagnóstico de las enfermedades mentales consiste en unificar la nomenclatura. Establecer si términos como “trastorno” (*disorder*) y “enfermedad” en tanto proceso patológico (*disease*) o experiencia individual de compromiso del estado de salud (*illness*) son lo mismo (Boyd, 2000) generaron una dilatada controversia. Scadding (1967) definió la enfermedad como “la suma de fenómenos anormales expresados por un grupo de organismos vivos en asociación con una característica o grupo de características comunes por las cuales se diferencian de la norma para la especie de tal forma que los coloca en situación de desventaja biológica” pero la Asociación Psiquiátrica Americana (*American Psychiatric Association – APA*) no ha establecido diferencias puntuales y emplea estos términos en forma intercambiable.

El Instituto Nacional de Salud Mental de los EE. UU. (*National Institute of Mental Health – NIMH*), por su parte, incorporó en su plan estratégico la “Estrategia 1.4” (NIMH Strategy 1.4, 2020) con el fin de “desarrollar con fines de investigación nuevas mane-

ras de clasificar los trastornos mentales basadas en dimensiones de conducta observables y medidas neurobiológicas”.

En su momento, el proyecto de investigación del NIMH sobre criterios diagnósticos por dominios (*NIMH Research Domain Criteria Project – RDoC*) (Sanislow et al., 2010; Insel et al., 2010) expuso las dificultades inherentes a la conversión de las descripciones fenomenológicas de la signosintomatología observada en los pacientes en categorías clínicas basadas en evidencia científica sólida (genética, molecular, etc.).

Para ilustrar este hecho, baste mencionar que recientemente se ha postulado que las enfermedades mentales podrían ser enfermedades de los sistemas de supervivencia (Cersosimo & Benarroch, 2013; Lamotte et al., 2021) en las cuales se producen alteraciones en la adecuada aplicación de la teoría de la mente/cognición social en situaciones cotidianas. Ello conduce a vivenciar peligros potenciales en el medio, interfiriendo con una interacción social adaptada y llevando a un estado de actividad permanente del sistema nervioso autónomo. Del mismo modo se ha descrito la presencia de trastornos neuropsiquiátricos en las enfermedades autonómicas.

Otro ejemplo clínico es el de la alucinosis peduncular de Lhermitte (1922), la cual se caracteriza por alucinaciones visuales vívidas producidas por una lesión en protuberancia, mesencéfalo o tálamo (Cascino & Adams, 1986); McKee et al., 1990; Manford & Andermann, 1998; Mocellin et al., 2006; Benke, 2006; Kosty et al., 2019) debido a la activación de redes que conectan estas áreas con el córtex visual extraestriado (Ffytche, 2006). Sin embargo, las alucinaciones en este cuadro pueden ser multimodales (Caplan, 1980; McKee et al., 1990; Benke, 2006) y no son infrecuentes las manifestaciones auditivas o somatosensitivas –particularmente relevantes en psiquiatría– por activación de redes que reclutan a las cortezas asociativas correspondientes, e.g., la circunvolución temporal superior (Griffiths, 2000; Allen et al., 2008; Kumar et al., 2014) y el núcleo geniculado lateral (Boes et al., 2015).

Merecen un comentario especial las encefalitis autoinmunes, particularmente las encefalitis límbicas

(Corsellis et al., 1968; Dalmau et al., 2019), entre ellas la encefalitis límbica por anticuerpos anti receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR) (Dalmau et al., 2007; Kaiser et al., 2013), la encefalopatía sensible a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (Brain et al., 1966) y otras (Irani et al., 2010; Lai et al., 2010; Höftberger et al., 2013; Petit-Pedrol et al., 2014) ya que actualmente, explican aproximadamente 6.5 % de los primeros episodios de psicosis (Zandi et al., 2011; Graus et al., 2016; Luo et al., 2022). Se han propuesto recomendaciones para el diagnóstico y manejo apropiado de estas patologías (Abboud et al., 2021) y para evitar errores diagnósticos (Dalmau & Graus, 2023; Flanagan et al., 2023).

Estos cuadros usualmente cursan con trastornos cognitivos y trastornos de conducta y, cuando se presentan en sujetos jóvenes, pueden ser interpretados como psicosis primarias retrasando la oportunidad de realizar un diagnóstico apropiado e iniciar las medidas terapéuticas más adecuadas. Cuando por el contrario se presentan en personas mayores pueden ser interpretados como cuadros neurodegenerativos del espectro de la degeneración lobar frontotemporal o DLFT (*Frontotemporal Lobar Degeneration – FTLT*), particularmente la demencia frontotemporal variante conductual o DFTvc (*behavioural-variant Frontotemporal Dementia – bvFTD*) o como psicosis tardías y nuevamente retrasar el diagnóstico y perder la ventana terapéutica.

Probablemente las neurociencias puedan dirimir estas cuestiones a su debido tiempo.

Trastornos de conducta y psicosis en Neurología

En las enfermedades neurológicas es frecuente hallar síntomas psicológicos y conductuales (Finkel et al., 1996; Kales et al., 2015; Cloak & Al Khalili, 2022), especialmente en aquellos pacientes que cursan enfermedades que llevan al deterioro cognitivo progresivo (Ollari & Diez, 2021).

Los síntomas psicológicos y conductuales en las demencias han sido definidos en una declaración de consenso como la presentación de “*síntomas de alteración de la percepción, contenido del pensamiento, humor o conducta que frecuentemente ocurren en pacientes con demencia*” (Finkel et al., 1996). Representan un espectro heterogéneo de síntomas “psicológicos” y “psiquiátricos” y trastornos de conducta observables en individuos con demencia de cualquier etiología, sin presuponer un diagnóstico específico. Pueden presentarse en cualquier estadio evolutivo de cualquier tipo

de demencia (Chiu et al., 2006; White et al., 2017).

Las demencias degenerativas primarias son quizás las causas más conspicuas, pero también se observan en la enfermedad cerebrovascular, en la epilepsia, en las enfermedades desmielinizantes, en las encefalitis autoinmunes (sobre todo en la encefalitis límbica), en la encefalopatía traumática crónica (demencia pugilística o *punch drunk syndrome*), en algunas formas de demencia infecciosa (complejo SIDA-demencia) y en la hidrocefalia crónica del adulto o síndrome de Hakim-Adams, entre otras patologías (Diez & Ollari, 2021).

La población de los ‘muy mayores’ padece afecciones que difieren de las que se observan en cohortes más jóvenes (Imhof et al., 2007; von Gunten et al., 2010; Nelson et al., 2011; Gardner et al., 2013; Brenowitz et al., 2015) y en ellos la prevalencia de la patología de EA tiende a nivelarse o aún disminuir en la edad muy avanzada (Nelson et al., 2011 & 2013; Murray et al., 2014; Brenowitz et al., 2014 & 2015) donde algunas patologías cerebrales ‘no-Alzheimer’ son más prevalentes (Nelson et al., 2011; Crary, 2014; Neltner et al., 2014 & 2016).

De hecho, con el avance de la edad suelen coexistir múltiples patologías dificultando el diagnóstico debido al diferente grado de participación de los distintos fenotipos patológicos (Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study, 2001; Brayne et al., 2009; Rahimi & Kovacs, 2014; Kapasi et al., 2017; Robinson et al., 2018).

Se ha hallado superposición genética, neuropatológica y clínica entre la demencia frontotemporal (DFT) algunas afasias progresivas primarias (APP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y trastornos del movimiento antes considerados parkinsonismos atípicos o parkinsonismos plus (Mark, 2001) como la degeneración corticobasal (DCB) (Rebeiz et al., 1967; Armstrong et al., 2013; Alexander et al., 2014) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (Steele et al., 1964; Boxer et al., 2017; Höglinger et al., 2017). Esto llevó a la nueva clasificación de estos cuadros como proteiopatías (Bayer, 2015; Campese et al., 2021; Chopra et al., 2022), adscribiendo los mismos a diferentes perfiles genéticos (*ver Tabla 1*). Todas estas patologías comparten la presentación de compromiso cognitivo, conductual y funcional, muchas veces asociado a trastornos del sistema nervioso autónomo.

Las manifestaciones conductuales, al igual que los trastornos del movimiento, pueden ocasionalmente ser orientadores en el proceso diagnóstico, pero la

Tabla 1. Las proteinopatías más prevalentes

AMILOIDOPATÍAS
Enfermedad de Alzheimer
Atrofia Cortical Posterior
Afasia Progresiva Primaria Logopéica (APPLv o APP-L)
Síndrome de Down
TAUPATÍAS
Demencia Frontotemporal variante conductual (incluye la enfermedad de Pick)
Afasia Progresiva Primaria variante no Fluente / Agramática (APPvnf/a o APP-G)
Degeneración Corticobasal
Parálisis Supranuclear Progresiva
Taupatía Glial Globular
Enfermedad con Granos Argirofílicos
Demencia con Ovillos Neurofibrilares Predominantes / Taupatía Primaria Relacionada con la Edad
Enfermedad de Alzheimer
Síndrome de Down
PROTEINOPATÍAS TDP-43
Demencia Frontotemporal – Parkinsonismo (asociada al gen de progranulina)
Demencia Frontotemporal – Enfermedad de Motoneurona (asociada al gen <i>C9orf72</i>)
Afasia Progresiva Primaria variante semántica (APPvs o APP-S) y Demencia Semántica
SINUCLINOPATÍAS
Enfermedad con Cuerpos de Lewy (Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson con Demencia)
Enfermedad de Parkinson esporádica y familiar
Atrofias Multisistémicas (Síndrome de Shy-Drager, Atrofia Olivopontocerebelosa, Degeneración Estrionígrica)
Falla Autónoma Pura
Neurodegeneración asociada a pantotenato-cinasa (PKAN) [Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro] [Distrofia Neuroaxonal]
PRIONOPATÍAS
Enfermedad de Kuru
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob – nueva variante
Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
Insomnio Familiar Fatal

mayoría de las veces deberán ser evaluados cuidadosamente para deslindar su verdadera participación en el proceso patológico, i.e., si son parte integral del cuadro o sólo una manifestación colateral dependiente de variables comórbidas.

En las últimas décadas ha habido un gran interés en el área de los síntomas psicóticos que se desarrollan por primera vez en la edad adulta. Las revisiones publicadas se han enfocado principalmente en los síndromes esquizofreniformes (Boyce & Walker, 2008; Howard et al., 2000; Colijn et al., 2015; Suen et al., 2019) y los síntomas conductuales y psicológicos de las de-

mencias (*Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia – BPSD*) (Finkel et al., 1996; Finkel 2000 y 2003). Pero también ha suscitado un gran interés la búsqueda de correlaciones entre la clínica de las psicosis y las funciones cognitivas o entre la clínica y las neuroimágenes (Miller et al., 1991; Creese et al., 2022).

Quizás el punto más controvertido es el más básico: ¿cuándo es “tardía”? La edad de inicio para definir los trastornos psiquiátricos involutivos es difícil de establecer. Una psicosis de comienzo tardío puede ser definida convencionalmente como de aparición posterior a la edad aceptada para la menopausia y la

andropausia, i.e., en \geq de 50-55 años o, en su defecto, a partir del límite de edad aceptado, también por convención, para el comienzo de la “senilidad”, i.e., aproximadamente a los 60-65 años.

De todas formas, desde el punto de vista de la nosología, se deberían considerar criterios clínicos asociados con los límites etarios establecidos para el inicio de las enfermedades psiquiátricas clásicamente aceptados, i.e., \geq 40 años o a partir de las edades límite discriminadas por patología. Si se toma este último parámetro, la definición de ‘comienzo tardío’ (Jeste & Finkel, 2000) variará según los puntos de corte (cut-offs) considerados por los distintos criterios diagnósticos o estudios poblacionales.

Las psicosis tardías

La aparición de síntomas psicóticos en las personas mayores –i.e., psicosis tardías– generan importantes dudas diagnósticas, ya que al presentarse fuera de los rangos etarios de las psicosis clásicas, su fenomenología clínica hace sospechar un verdadero abanico de patologías, quizás la más importante la variante de inicio tardío de la DFTvc. (Vijverberg et al., 2017; Miller & Llibre Guerra, 2019; Overbeek et al., 2020).

Definición de ‘comienzo tardío’

Hasta la década los ochenta la presentación de síntomas psicóticos en pacientes mayores de 45 años se registraba como “psicosis atípica”. Distintos autores emplearon diferentes puntos de corte (*cutoffs*): 40, 45, 60 ó 65 años (Howard et al., 2000) para conceptualizar estos cuadros, pero la falta de criterios operativos sólidos impidió que se pudiera concretar en recomendaciones universalmente aceptadas.

Emil Kraepelin fue el primero en describir síntomas psicóticos en personas mayores, sobre todo en el espectro paranoide, a la que Kahlbaum había denominado parafrenia (Jeste et al., 1999; Jeste & Finkel, 2000; Widadakowich, 2014); Manfred Bleuler, por su parte, caracterizó las que ahora se conocen como psicosis de la edad avanzada (*Late-Life Psychosis*) (Roth, 1955; Iglewicz et al., 2011) a las que llamó esquizofrenias tardías (Bleuler, 1943 citado por Riecher-Rössler et al., 1995).

Para la Asociación Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association – APA) se trataría de cuadros de psicosis que ocurren en adultos de mediana edad (adultos maduros) o en adultos mayores. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM)* en su primera versión de 1952

(DSM-I) la definió como una “reacción psicótica involutiva”, la segunda versión de 1968 (DSM-II) como un “estado paranoide involutivo (parafrenia involutiva)” (Horwitz, 2014).

El DSM-III (1980) adoptó una aproximación más descriptiva basada en los criterios de Feighner (Feighner et al., 1972) y los Criterios Diagnósticos de Investigación (*Research Diagnostic Criteria – RDC*) (Spitzer et al. 1978). Definió los “trastornos” como síndromes y no consideró el diagnóstico de esquizofrenia en mayores de 45 años. Sin embargo, en la versión revisada de 1987 (DSM-III-R) se aceptó que el cuadro podía iniciar a cualquier edad pero con la aclaración “de comienzo tardío” (*Late-Onset Schizophrenia – LOS*) en mayores de 45 años.

El DSM-IV (1994) elaboró criterios diagnósticos basados en hallazgos de investigación y aceptó que cualquier psicosis puede presentar formas de comienzo tardío y la versión revisada, el DSM-IV-TR (2000), no considera la edad de inicio a la hora de establecer el diagnóstico.

El DSM-5 (2013) tampoco especifica rango etario y la “psicosis esquizofreniforme de comienzo muy tardío” (*Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis*) no está contemplada, como tampoco lo está en la Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD*) de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) en su 10ª revisión (ICD-10). Llamativamente la ICD-9 aceptaba el diagnóstico de parafrenia.

Con el fin de unificar criterios, en 1998 se celebró una Conferencia en Inglaterra, donde el Grupo Internacional de Esquizofrenia de Comienzo Tardío (*International Late-Onset Schizophrenia Group – ILOSG*) definió dos grupos de edad para el inicio de la esquizofrenia en pacientes mayores de 40 años. Se denominó esquizofrenia de inicio tardío (*Late-Onset Schizophrenia*) a aquella que se inicia entre los 40 y los 60 años y psicosis de tipo esquizofrénico de inicio muy tardío (*Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis*) a aquella que se surge en pacientes mayores de 60 años, basándose en la existencia de diferencias en la fenomenología clínica entre ambas. Esta última incluye la presencia de fenómenos delirantes y de alucinaciones, con una edad de inicio por encima de los 60 años en ausencia de demencia o de trastorno afectivo primario (Consensus Statement of the International Late-Onset Schizophrenia Group, Howard et al., 2000).

Es de notar que la terminología empleada remite a una sospecha de etiología neuropsiquiátrica y no primariamente psiquiátrica, lo cual es evidente por el criterio empleado para denominar la categoría diagnóstica de psicosis esquizofreniforme de inicio muy tardío (*Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis*) en lugar de esquizofrenia de inicio muy tardío (*Very Late-Onset Schizophrenia*).

Esta clasificación anticipa las relaciones nosológicas y los diagnósticos diferenciales más prevalentes, e.g., las psicosis de comienzo tardío (*Late-Onset Psychosis – LOP*) podrían tener relación con las demencias “preseniles” (demencia frontotemporal variante conductual, enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano –particularmente las variantes atípicas–, demencias vasculares, formas crónicas de las psicosis “clásicas”, etc.) y las psicosis de comienzo muy tardío (*Late-life Psychosis*) con las demencias “seniles” (variante disejecutiva conductual de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy, demencias vasculares, demencia frontotemporal variante conductual de comienzo tardío, etc.). También se deberán tener en cuenta los efectos secundarios de la farmacoterapia de la enfermedad de Parkinson, la dis-frenia tardía (*tardive dysphrenia*) de Forrest & Fahn (1979) y otras causas menos frecuentes.

La incidencia de trastornos psicóticos no afectivos en mayores de 60 años, particularmente la psicosis esquizofreniforme de comienzo muy tardío (*Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis – VLOSL*) (Belbeze et al., 2020) alcanza un 37,66 por 100.000 personas-años en riesgo y el incremento sería más pronunciado en mujeres con la progresión del envejecimiento (Stafford et al., 2019). La prevalencia varía entre un 0,2% y un 4,7% en pacientes residentes en la comunidad (Targum & Abbott, 1999) y un 10% a un 63% en aquellos que se hallan institucionalizados (Zayas & Grossberg, 1998).

En la población de pacientes mayores de 85 años no dementes, la prevalencia de síntomas psicóticos es de 7,1 a 13,7%, asociándose la presencia de ideación paranoide y alucinaciones, sobre todo visuales, con un incremento en la incidencia de declinación cognitiva (Rozenchwajg & Bertoux, 2008), demencia y mortalidad a tres años (Ostling & Skoog, 2002).

Cognitivamente, en el envejecimiento se observa una tendencia a la concretización del pensamiento en la evaluación de tareas de decisión lexical y memoria (Schwanenflugel & Shoben, 1983; Paivio, 2013) y se han descrito errores de categorización taxonómica

más evidentes con palabras abstractas (Rozenchwajg & Bertoux, 2008). Estos hallazgos deberán ser tomados en consideración al intentar tipificar las alteraciones cognitivas asociadas con los trastornos psicológicos y conductuales o con la sintomatología psicótica en las personas mayores.

Clínica

Los factores de riesgo de psicosis secundaria más frecuentes en las personas mayores incluyen aislamiento social, déficits sensoriales, polifarmacia y declinación cognitiva (Targum & Abbott, 1999; Targum, 2001). En las enfermedades psiquiátricas las ideas delirantes y las alucinaciones son hallazgos frecuentes y se consideran síntomas psicóticos primarios (Karim & Byrne, 2005). En los síndromes confusionales –atribuibles a múltiples causas médicas– es frecuente la presentación de síntomas psicóticos secundarios.

En pacientes tratados con antipsicóticos –especialmente los llamados “típicos”– Forrest & Fahn (1979) describieron el cuadro de dis-frenia tardía (*tardive dysphrenia*), un síndrome tardío en el cual se observa agudización de síntomas psiquiátricos que fue atribuido a una sobrerregulación (*up-regulation*) de los receptores tipo D₂ de la vía dopaminérgica mesolímbica (Frota, 2003). Esto es relevante si se considera que a muchas personas mayores sin antecedentes de trastornos psiquiátricos primarios se les prescriben estos fármacos en forma crónica para el tratamiento de sintomatología afectiva, trastornos del sueño, agitación, etc.

En las psicosis de comienzo tardío se describen alucinaciones en varias modalidades sensoriales, aparte las clásicas alucinaciones auditivas de la esquizofrenia y suelen ser de índole más paranoide. También se objetivan ideación delirante y escasos trastornos de la esfera afectiva, aunque éstos pueden estar ausentes (Kim et al., 2022).

Se ha sugerido que las pruebas neuropsicológicas más útiles para el diagnóstico positivo y diferencial (sobre todo con la demencia frontotemporal variante conductual –FTDvc), serían las subpruebas de retención de dígitos o amplitud atencional (*Digit-Span*), vocabulario, información y comprensión general de la subescala de vocabulario de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale –WAIS) (Zakzanis et al., 2001).

En las psicosis de inicio muy tardío (*Late-Life Psychosis*) existe un claro predominio de los síntomas positivos (ideas delirantes y alucinaciones –más frecuentes las auditivas–), presentes en el 80% de los ca-

sos. También son frecuentes (35-64%) los síntomas de primer rango de Schneider (1974) (Heinz et al., 2016). Los trastornos del pensamiento y los síntomas negativos son relativamente raros. Estos pacientes también son proclives a desarrollar efectos adversos más severos por el uso de fármacos antipsicóticos, v.g., discinesias tardías (Tampi et al., 2019a).

Cognitivamente se han hallado trastornos en el aprendizaje y retención mnésica, los cuales no son específicos (Van Assche et al., 2019) ya que pueden verse también en el envejecimiento y en las enfermedades neurodegenerativas.

La sintomatología afectiva, si ocurre, es secundaria y el curso tiende a ser crónico, persistiendo una base de síntomas psicóticos a pesar de la remisión de los síntomas afectivos (Birchwood et al., 2005). La frecuencia de sintomatología depresiva puede alcanzar hasta el 60%. El aplanamiento afectivo afectaría a menos del 10% de los pacientes (Harvey et al., 2019).

En los trastornos afectivos con psicosis suele aparecer primero la sintomatología depresiva y de forma secundaria los síntomas psicóticos, usualmente incongruentes con el trastorno del estado de ánimo (Tonna et al., 2012), los delirios suelen incluir temática de culpa, ruina o catástrofe (Thakur et al., 1999) y tienen un curso periódico (Gaudiano et al., 2009; Dubovsky et al., 2021).

En aquellos casos en que se halla historia familiar positiva, ésta suele relacionarse con esquizofrenia y es más frecuente en los pacientes diagnosticados como esquizofrenia de comienzo tardío (*Late-Onset Schizophrenia* – LOS) no siendo tan frecuente la asociación con la esquizofrenia de comienzo muy tardío (*Very Late-Onset Schizophrenia* – VLOS) (Colijn et al., 2015).

Surge aquí nuevamente la dificultad de categorizar estos cuadros, ya que de no cumplir con los criterios diagnósticos aceptados para esquizofrenia deberían conceptualizarse genéricamente como “psicosis” reservando la denominación “esquizofrenia” en particular para aquellos casos que sí reúnan criterios diagnósticos formales.

De sostenerse esta nomenclatura, la esquizofrenia de comienzo tardío debería ser un subgrupo dentro de la clasificación general de las psicosis de comienzo tardío o psicosis tardías del mismo modo que la esquizofrenia de comienzo muy tardío debería serlo dentro de la clasificación general de las psicosis de comienzo muy tardío.

Diagnóstico diferencial

En las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer – EA, enfermedad con cuerpos de Lewy – ECL incluyendo la enfermedad de Parkinson con demencia y la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular y especialmente la DFTvc) aparte de las alteraciones cognitivas, especialmente en memoria de trabajo y funciones ejecutivas, es especialmente prominente la presentación de síntomas conductuales, muchos de ellos en la esfera de las psicosis (Leroi et al., 2003; Diez & Ollari, 2021).

Pueden observarse síntomas conductuales en los estados confusionales, sobre todo al atardecer y especialmente severos por la noche (‘sundowning’), debido a fatiga sensorial, pérdida de claves visuales en la oscuridad, inestabilidad del ritmo circadiano, etc. (Bliwisse, 1994; Canevelli et al., 2016). Pero también pueden adoptar una signosintomatología florida en ausencia de fallas atencionales o sensorioceptivas evidentes.

Demencia Frontotemporal variante conductual (DFTvc)

La variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) representa aproximadamente el 60 % de los cuadros de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) (Onyike & Diehl-Schmid, 2013), siendo la segunda causa de demencia en mayores de 65 años y la más frecuente en menores de 60 (Onyike & Diehl-Schmid, 2013; Boeve et al., 2022).

Incluye como síntomas específicos el deterioro de la conducta social y de las funciones ejecutivas, la pérdida de la iniciativa y cambios en la personalidad lo que genera estrés y sobrecarga a familiares y cuidadores (Ratnavalli et al., 2002; Seeley, 2008; Mioshi et al., 2013; Devenney et al., 2019).

El cuadro clínico suele iniciar con uno o varios de los siguientes síntomas conductuales: pérdida del control de impulsos, desinhibición con jocosidad y comportamientos socialmente inapropiados, pérdida del decoro, erotomanía, masturbación en público, acoso sexual, etc. En estos pacientes no suele observarse el humor expansivo y grandiosidad propios de los trastornos psiquiátricos primarios, siendo indiferentes a las consecuencias de su conducta aunque suelen comprender “racionalmente” su connotación inapropiada.

Las funciones cognitivas se ven comprometidas sobre todo en tareas que requieren atención sostenida y alternante (*set shifting*), abstracción, toma de

decisiones, organización conductual, planificación y asignación de prioridades (temporización), observándose dificultades en la resolución de problemas y control inhibitorio (Snowden et al., 2002). Las pruebas que predicen con mayor precisión el compromiso frontotemporal incluyen al test de selección de cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) (Heaton, 1981a & 1981b; Heaton, et al, 1993) y las pruebas de fluencia verbal (Zakzanis et al., 2001).

La memoria, el lenguaje y las funciones visuoespaciales no suelen afectarse hasta estadios avanzados, lo cual también facilita el diagnóstico diferencial con las formas de presentación típicas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias (Frisoni et al., 1995; Rahman et al., 1999; Harciarek & Jodzio, 2005; Hutchinson & Mathias, 2007).

La evaluación neuropsicológica puede contribuir al diagnóstico diferencial entre la DFTvc y las enfermedades psiquiátricas, incluyendo las psicosis tardías. Si bien las pruebas para funciones ejecutivas son de aplicación mandatoria en estos pacientes, no han permitido discriminar entre estos cuadros con suficiente significación estadística (Overbeek et al., 2020). La administración de pruebas de denominación por confrontación, e.g., el test de denominación de Boston (*Boston Naming Test* – BNT) (Kaplan et al., 2001), pruebas de abstracción y conceptualización verbal (Rozencajaj & Bertoux, 2008), e.g., la subescala de similitudes de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) (Wechsler 1939, 1958 & 2008) o de la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* – WASI) (Wechsler, 2011) que evalúan la conceptualización verbal y el razonamiento abstracto han mostrado una elevada probabilidad de diferenciar la DFTvc (menores puntajes) de las psicosis primarias (mayores puntajes). El test que alcanzó mayor significación estadística fue el BNT (Overbeek et al., 2020). Es interesante notar que estas pruebas comparten componentes semánticos del lenguaje y la memoria, usualmente atribuidos al lóbulo temporal.

El empleo de escalas o cuestionarios con criterios diagnósticos operativos pueden facilitar la aproximación diagnóstica y eliminar factores confusores en el diagnóstico diferencial (Ducharme et al., 2015 & 2020; Pressman et al., 2021). Así, la DFTvc suele ser de comienzo insidioso y curso lentamente progresivo, a diferencia de los trastornos psiquiátricos primarios, que suelen ser de comienzo agudo o subagudo, curso fluctuante con empeoramientos y remisiones parciales

(*waxing and waning*); presenta ilusiones o alucinaciones bizarras o escasamente sistematizadas las cuales también son raras en las psicosis.

Las guías de criterios diagnósticos del International Consortium revisados para la DFTvc enfatizan la importancia de la distinción entre las formas posible y probable de esta entidad (Raskovsky et al., 2011). El diagnóstico de DFTvc ‘probable’ requiere la presencia de declinación funcional y anormalidades frontotemporales en neuroimágenes estructurales y/o funcionales en tanto que el diagnóstico de la DFTvc ‘posible’ se basa exclusivamente en criterios clínicos.

La DFTvc comparte una constelación de rasgos clínicos con trastornos psiquiátricos primarios como desinhibición, apatía y conductas perseverativas / compulsivas. El trastorno en la cognición social (alteraciones en las relaciones interpersonales e interacción social) es otro rasgo común. Esta superposición clínica puede producir errores diagnósticos en hasta el 50 % de los pacientes que presenten compromiso psiquiátrico atípico o síndrome frontal (Krudop et al., 2017).

El fenotipo clínico de las mutaciones de *GRN* y *C9ORF72* (la forma genética más común de demencia frontotemporal asociada a TDP-43) es complejo, pero son frecuentes y prominentes los síntomas neuropsiquiátricos incluyendo ansiedad, ideas delirantes y falsas identificaciones del esquema corporal (Mahoney et al., 2012; Devenney et al., 2016a).

Portadores de la expansión repetitiva del hexanucleótido G_4C_2 del gen *C9ORF72* muestran síntomas psicóticos hasta en un 38% de los casos (Snowden et al., 2012; Sellami et al., 2019). Estos síntomas suelen aparecer varios años antes de la instalación de los rasgos distintivos de la demencia (Arighi et al., 2012; Ducharme et al., 2017) y usualmente son descritos como psicosis tardías (Galimberti et al., 2013). La presencia de esta alteración genética fue detectada sólo en el 0.67 % de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Galimberti et al., 2014) pero representa un riesgo significativamente más elevado de desarrollar esquizofrenia en familiares de portadores que los familiares de no portadores (Devenney et al., 2018).

La apatía suele ser un síntoma particularmente orientador, ya que no se acompaña de un trastorno del estado de ánimo (i.e., síndrome depresivo, bipolaridad) sino aplanamiento afectivo e indiferencia. Fenomenológicamente se observa falta de motivación e iniciativa, ausencia de conductas propositivas autogeneradas, reducción en los movimientos espontáneos y del autocuidado con abandono de las obligaciones y

aficiones, todo ello sin preocupación evidente por su situación (Younes & Miller, 2020; Ahmed et al., 2021; Peet et al., 2021).

Se ha sugerido que ideas delirantes somatomorfas y distorsión de la imagen del propio cuerpo son síntomas potencialmente orientadores para una mutación *C9ORF72* (Ducharme et al., 2017; Snowden et al., 2012) relacionados con un procesamiento aberrante del esquema corporal (Downey et al., 2014)

En la década de los años 90 se intentó caracterizar dos formas de presentación basadas en la topografía lesional más conspicua, la DFTvc tipo Frontal (vfDFT) (Gregory et al., 1999) donde predominan las alteraciones conductuales como apatía (medial), desinhibición (orbitobasal), rasgos disejecutivos (prefrontal dorsolateral) y la DFTvc tipo Temporal (vtDFT) (Edwards-Lee et al., 1997; Seeley et al., 2005) con mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos como apatía o excentricidad (temporopolar y frontobasal) y trastornos del lenguaje (Perry & Hodges, 2000).

Los pacientes con la variante temporal de DFT (vtDFT) (Seeley et al., 2005; Josephs et al., 2009) presentan disfunción selectiva de las áreas temporopolares y frontobasales. En aquéllos con compromiso predominante del lóbulo temporal derecho (vtdDFT) se describió mayor compromiso en las actividades sociales, observándose incapacidad de regular las relaciones sociales, agitación e irritabilidad marcada con frecuente agresividad verbal y física (Erkoyun & Pijnenburg, 2021). Los pacientes con compromiso predominante en el lóbulo temporal izquierdo (vtiDFT) en cambio, suelen conducirse en forma afable sin mayor afectación de la conducta social y presentando sobre todo alteraciones en las funciones lingüísticas (Josephs et al., 2009). Llamativamente, uno de los casos descritos para vtiDFT que presentó síntomas similares a los observados en la vtdDFT, correspondía a una paciente con dominancia manual izquierda, destacando aún más las posibles diferencias en el procesamiento diferencial de los distintos dominios cognitivo-conductuales por parte de los hemisferios cerebrales (Seeley et al., 2005).

Se ha propuesto así una cuarta variante del espectro clínico de la DFT, afectando sobre todo –o por lo menos inicialmente– el lóbulo temporal derecho (vtdDFT) (Thompson et al., 2003; Chan et al., 2009). En esta variante se describe la presencia de prosopagnosia –la cual no se observa habitualmente en la DFTvc o en la afasia progresiva primaria variante semántica (APP-S)–, aparte los trastornos conductuales (desinhibición, pérdida de empatía, compulsiones y apatía/

inercia en las formas iniciales y cambios dietarios con hiperoralidad más prominentes que en otras formas de DFT), trastornos del lenguaje (dificultad en el hallazgo de vocablo y anomia) y de la memoria episódica (Ulugut Erkoyun et al., 2020). Generalmente evolucionan a afasia con perseveración verbal y ecolalia. El lenguaje deviene vacío de significado, reducido en volumen y con concretización del pensamiento.

La superposición sintomática de la vtdDFT con otras demencias (v.g., EA) y otras formas clínicas del espectro de la DLFT (DFTvc y APP-S) dificultan su caracterización y reconocimiento temprano, estando por el momento excluida de los distintos criterios diagnósticos.

Síndrome de fenocopia de la DFTvc (fDFTvc)

Las fenocopias pueden generar serios inconvenientes diagnósticos al reproducir fenomenología clínica muchas veces imposible de discriminar clínicamente de asociaciones signosintomatológicas clásicas para enfermedades o complejos sindrómicos típicos.

Cuando la DFTvc evoluciona con deterioro cognitivo muy lentamente progresivo y sin anormalidades evidentes en neuroimágenes estructurales y funcionales, debe sospecharse un síndrome de fenocopia de DFT (Kipps et al., 2010).

Un número de pacientes categorizados como DFTvc posible, en su mayoría varones, no progresan clínicamente a DFTvc probable según los criterios diagnósticos vigentes (Mioshi et al., 2010; Rascovsky et al., 2011; Beach et al., 2012; Perry et al., 2017) y permanecen relativamente estables en esa categoría por varios años (Hornberger et al., 2008 & 2009; Kipps et al., 2009).

Estos pacientes no declinan cognitiva o socialmente y las neuroimágenes permanecen estables por largos períodos, sin los cambios atróficos progresivos esperables. Habitualmente no reúnen criterios para DFT probable precisamente debido a que sus neuroimágenes son inespecíficas o aun normales para la edad (Kipps et al., 2010; Gossink et al., 2015; Valente et al., 2019).

También se han registrado casos de pacientes con diagnóstico presuntivo de DFTvc sin alteraciones en la tomografía por emisión de positrones marcada con fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET) para detectar compromiso del metabolismo cerebral regional y sin atrofia cerebral ni patología específica en estudios neuropatológicos (Devenney et al., 2016b). Estos pacientes fueron inicialmente tipificados como síndrome de fenocopia “benigna” de la DFTvc (Davies et al.,

2006; Kipps et al., 2010) y ulteriormente reclasificados como síndrome de fenocopia de la DFTvc (fDFTvc) (*Phenocopy Syndrome of Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia – phFTD*) (Devenney et al., 2015; Gossink et al., 2016).

La etiología de la fDFTvc sigue siendo desconocida en la mayoría de los casos (Davies et al., 2006; Hornberger, et al., 2009; Devenney et al., 2018) y en términos de pronóstico y tratamiento este síndrome es un dilema clínico.

Sinucleinopatías. La demencia con cuerpos de Lewy

En las sinucleinopatías los trastornos conductuales más relevantes incluyen cambios de personalidad, trastornos afectivos (depresión, ansiedad, agitación, irritabilidad), apatía (atimormia, déficit de la autoactivación – ‘*Self-Activation Deficit*’ – SAD) o acinesia psíquica (Levy & Dubois, 2006), síntomas psicóticos, alucinaciones visuales congruentes con el estado afectivo, conductas y pensamientos estereotipados pseudocompulsivos (sin rituales ni ansiedad, personalidad normal) (Laplaine et al., 1984 & 1989; Levy & Chelune, 2007) y trastornos del sueño, particularmente sueño REM sin atonía con o sin trastorno conductual del sueño REM (*REM Behavioral Disorder – RBD*) (pérdida de la atonía muscular fisiológica, prominente actividad muscular fásica y contracturas o espasmos musculares, sueños vívidos en los que el paciente toma parte verbal o físicamente, confusión o desorientación) (Schenck et al., 1986; Lapierre & Montplaisir, 1992; Schenck & Mahowald, 2002; Gagnon et al., 2002; McCarter et al., 2012).

La enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos degenerativos representan ejemplos particularmente valiosos de la heterogeneidad clínica de estos cuadros. Se pueden hallar signos parkinsonianos en las sinucleinopatías y en un variado grupo de taupatías, todas las cuales presentan trastornos del movimiento, deterioro cognitivo y trastornos de conducta relativamente específicos (Bonelli & Cummings, 2007 & 2008; Stamelou et al., 2013).

Estas patologías se acompañan de trastornos del movimiento en la forma de extrapiramidalismo que pueden orientar el diagnóstico cuando preceden a los trastornos cognitivos y conductuales (enfermedad de Parkinson-Demencia) pero no tanto cuando ocurre a la inversa (Demencia con cuerpos de Lewy) (Harding & Halliday, 2001; Emre et al., 2007; Tampi et al., 2019b), ya que estos pacientes suelen ser medicados

con fármacos antipsicóticos inductores de sintomatología motora extrapiramidal que ocultaría los signos motores primarios de la enfermedad.

Sin embargo, en estos síndromes los síntomas conductuales también pueden ser inducidos por la medicación, particularmente debido a un incremento de la actividad dopaminérgica por el efecto de fármacos agonistas sobre receptores D₃ en sistema límbico (Voon & Fox, 2007). Entre los cuadros más frecuentes se ha descrito el juego patológico o ludopatía (Dodd et al., 2005; Avanzi et al., 2006), la conducta de búsqueda de riesgo (Paulus et al., 2003; Krain et al., 2006; Avanzi et al., 2008), los comportamientos estereotipados con rituales motores automáticos sin finalidad (‘punding’) (Evans et al., 2004; Miyasaki et al., 2007), la hipersexualidad (Meko et al., 2008) y la desregulación de la homeostasis hedónica por dopamina o síndrome de desregulación dopaminérgica (*dopamine dysregulation syndrome*), un verdadero “trastorno por consumo de sustancias” en el cual el paciente consume compulsivamente L-DOPA, debido a alteración funcional en las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas al núcleo accumbens (Giovannoni et al., 2000).

Una aproximación al diagnóstico diferencial en estos casos consiste en confirmar que la aparición de los síntomas precede a la exposición a fármacos o el hallazgo de signos neurológicos inexplicables.

Enfermedad de Alzheimer (EA) atípica

Podemos hallar algunas formas atípicas de la EA, las cuales también han atravesado por distintas etapas en su definición y nomenclatura. La que fuera descrita inicialmente como variante frontal de la EA pasó a ser conocida como variante conductual / disejecutiva de la EA (*behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease*) y síndrome disejecutivo progresivo debido a EA (*progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease*).

Entre un 10 y un 40 % de los pacientes diagnosticados clínicamente como variante conductual de la DFT presentan patología de Alzheimer en PET para amiloide (Rabinovici et al., 2011; Ossenkoppele et al., 2013) o en el examen patológico posmortem (Varma et al., 1999; Forman et al., 2006; Alladi et al., 2007; Beach et al., 2012).

La primera descripción de una variante frontal de la EA data de 1999, siendo sus características prominentes la presencia de fallas disejecutivas en la evaluación neuropsicológica, específicamente en pruebas cro-

nometradas, en la memoria de trabajo y en la fluencia fonológica. En esta variante frontal se puede hallar un mayor número de ovillos en la corteza frontal comparada con la corteza temporomesial (Johnson et al., 1999).

El segundo consenso del grupo de trabajo internacional (*International Working Group – IWG-2*) liderado por Bruno Dubois (Dubois et al., 2014) incorporó el fenotipo frontal de la EA como un síndrome conductual progresivo con biomarcadores positivos para EA con compromiso concurrente de las funciones ejecutivas en la evaluación cognitiva.

Recientemente se ha desdoblado esta variante en dos cuadros clínicos de inicio temprano con sintomatología similar pero diferente grado de compromiso de las esferas cognitiva y conductual, la variante conductual / disejecutiva (Ossenkoppele et al., 2015) y el síndrome disejecutivo progresivo (Townley et al., 2020) caracterizados por trastornos disejecutivos y biomarcadores positivos para EA.

La forma disejecutiva de Ossenkoppele y colaboradores se caracteriza por una presentación con un 83 % de síntomas cognitivos y sólo 3 % de compromiso conductual, mientras que la variante conductual presentaba un 53 % de síntomas cognitivos y un 25 % de síntomas conductuales. Las neuroimágenes permitieron objetivar predominio de atrofia de la corteza temporoparietal y del precúneo con escaso compromiso de las cortezas frontales.

El síndrome disejecutivo progresivo de Townley y colaboradores afecta la programación, organización, planificación y otras funciones ejecutivas, es de comienzo temprano (menores de 40 años, edad promedio 53,8 años) y se asocia con trastornos de conducta en un 29 % de los casos, presentando patología predominante en el lóbulo frontal medio y en el lóbulo parietal superior. El cuadro fue definido por el predominio de déficits en tests neuropsicológicos “ad hoc”, entre ellos el Digit-Span reverso, el Trail-Making Test-B, la fluencia fonológica y el test de interferencia color-palabra de Stroop. Estos autores han propuesto criterios diagnósticos específicos para este síndrome.

La variante conductual / disejecutiva y el síndrome disejecutivo progresivo de la EA son poco frecuentes, representando no más de un 2 % de los pacientes con neuropatología de EA (Snowden et al., 2007) pero su prevalencia se incrementa hasta un 7 % a 20 % de los pacientes con diagnóstico inicial de DFT (Mendez et al., 2013).

Psicosis post ACV

Los pacientes que padecen un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque cerebral (*stroke*) pueden presentar deterioro cognitivo post ACV (Gorelick et al., 2011; Sachdev et al., 2014; Quinn et al., 2021) ya sea inmediatamente o en un breve lapso posterior y hasta un 20 % de ellos no se recuperan totalmente (El Husseini et al., 2023). Sin embargo, los trastornos cognitivos de causa vascular también pueden progresar lentamente sembrando una enfermedad neurodegenerativa, particularmente las formas de compromiso isquémico subcortical por enfermedad de pequeño vaso (Sachdev et al., 2014).

El estudio del grupo internacional de leucoaraiosis y discapacidad en las personas mayores (*Leukoaraiosis and Disability in the Elderly study – LADIS*) elaboró una escala neuropsicológica para evaluar las funciones cognitivas en función de los cambios relacionados con la edad observados en la sustancia blanca cerebral (*age-related white matter changes – ARWMC*), basada en la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive subscale – ADAS-Cog*) (Rosen et al., 1984; Mohs & Cohen, 1988; Podhorna et al., 2016), el VaDAS-Cog (Mohs et al., 1997; Pantoni et al., 2006), el cual incluyó pruebas para evaluar funciones ejecutivas y tareas cronometradas (fluencia verbal, símbolo-dígito y otras), más específicas para cuadros de compromiso vascular de la sustancia blanca (Mohs et al., 1997; Pantoni et al., 2006).

Se observó que los adultos mayores se desempeñaban peor en tareas como el test del trazo (Trail-Making Test – TMT) símbolo-dígito (*Symbol-Digit*) y cancelación de dígitos (*Digit Cancellation*), entre otros y la edad se destacó como variable independiente en dichos dominios.

Los síntomas neuropsiquiátricos post ACV, por su parte, ocurren en aproximadamente un 30 % de los sobrevivientes de un evento agudo y son predictores de pobre evolución (Chemerinski & Robinson, 2000; Hackett et al., 2014). La psicosis post ACV más frecuente es el trastorno delirante, seguido por la psicosis esquizofreniforme y los trastornos del estado de ánimo con rasgos psicóticos.

La psicosis post ACV suele presentarse a una edad promedio de 66.6 años con ligero predominio en el sexo masculino.

La prevalencia estimada de ideas delirantes es del 4.6 7% y la de alucinaciones aproximadamente un 5.05 % (Stangeland et al, 2018; Zhang et al, 2020) y el comienzo tardío es habitual (Almeida & Xiao, 2007).

El 40.2 % de los pacientes presentan lesiones en el hemisferio derecho, mientras que sólo en el 7.2 % se halló compromiso del hemisferio izquierdo y un 3.4 % presentan lesiones bilaterales. Con respecto al compromiso regional, se halló participación del lóbulo parietal derecho en un 15.2 %, del lóbulo frontal derecho en un 11.4 %, del lóbulo temporal derecho en un 9.8 % y del núcleo caudado derecho en el 5.3 % de los casos (Stangeland et al., 2018) localizaciones que llamativamente se solapan con las observadas en el deterioro cognitivo vascular (Weaver et al., 2021).

Conclusiones

La presentación de trastornos conductuales en las personas mayores conlleva serias dificultades para la caracterización de la etiología probable cuando se cumplen dos condiciones principales: (i) el cuadro no reúne criterios diagnósticos para psicosis primarias; y (ii) el cuadro no reúne criterios diagnósticos clásicos para psicosis secundarias...

Desde un punto de vista práctico, sería recomendable unificar la nomenclatura de estos cuadros sin atribuirlos a categorías diagnósticas específicas, i.e., psicosis de comienzo tardío (*Late-Onset Psychosis*) y psicosis de comienzo muy tardío (*Very Late-Onset Psychosis*) en función de la edad de comienzo entre los 40 y 60 años o en mayores de 60 años.

Evaluación para aproximación diagnóstica y plan de tratamiento

La anamnesis sigue siendo la base de la aproximación diagnóstica. Se debe realizar un interrogatorio detallado tanto del paciente como de sus familiares directos. Se debe registrar el curso temporal de los síntomas, sobre todo la edad de inicio y forma de instalación, así como el tipo, duración, frecuencia, severidad y patrón evolutivo de los mismos. Es importante conocer el consumo de medicamentos, productos hormonales y suplementos nutricionales –sobre todo aquellos que hayan sido prescritos en regímenes prolongados– y el consumo problemático de sustancias (lícitas o ilícitas).

La rutina de exámenes complementarios debe incluir un ECG, neuroimágenes y pruebas de laboratorio (hemograma, glucemia en ayunas con hemoglobinas glicosiladas, ionograma, lipidograma, hepatograma, función renal (uremia, creatinemia), función tiroidea, vitaminas B₉, B₁₂ y D. El uso de exámenes complementarios que se apartan de la rutina es costoso y debe ser empleado en función de la evidencia y la sospecha clínica fundamentada.

En principio se deben considerar dos señales de alerta para iniciar una búsqueda sistemática de etiologías que respondan por la sospecha diagnóstica: las presentaciones atípicas y la edad de comienzo inusual.

Criterios propuestos

Para definir un diagnóstico de psicosis de comienzo tardío “primaria” se deberá hallar una:

1. Psicosis de comienzo tardío, definida por presentación de los síntomas fuera del rango etario más característico.
2. Los síntomas no reúnen criterios diagnósticos para tipificar el cuadro en una categoría clásica.
3. Pueden presentarse síntomas bizarros.
4. Ausencia de antecedentes personales de cuadros psicóticos o enfermedades mentales en la juventud o en la etapa de adulto joven.
5. Ausencia de antecedentes de consumo crónico problemático de alcohol o sustancias de reconocido efecto psicotomimético.
6. Ausencia de sospecha de cuadros neurológicos, metabólicos, endocrinológicos o de otras enfermedades generales que puedan explicar los síntomas.
7. Los síntomas no coexisten con estado confusional.

Con fines epidemiológicos y para ulteriores categorizaciones de las psicosis tardías, sería importante contar con información detallada de los antecedentes familiares de enfermedades mentales.

Ante la profusión de clasificaciones, descripciones y propuestas, es mandatorio simplificar los conceptos y generar un constructo de investigación que permita producir recomendaciones válidas para aplicación en la práctica general.

Referencias bibliográficas

- Abboud, H., Probasco, J. C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D. R., Bradshaw, M., Christo, P. P., Dale, R. C., Fernandez-Fournier, M., Flanagan, E. P., Gadoth, A., George, P., Grebenciucova, E., Jammoul, A., Lee, S. T., Li, Y., Matiello, M., Morse, A. M., Rae-Grant, A., Rojas, G., ... Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network (2021). Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(7), 757–768. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>.
- Ahmed, R. M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2021). Behavioural Variant Frontotemporal Dementia: Recent Advances in the Diagnosis and Understanding of the Disorder. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_1.
- Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(8), 925–929. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307035>.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 130(Pt 10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>.

- Allen, P., Laroí, F., McGuire, P. K., & Aleman, A. (2008). The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32(1), 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>.
- Almeida, O. P., & Xiao, J. (2007). Mortality associated with incident mental health disorders after stroke. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 41(3), 274–281. <https://doi.org/10.1080/00048670601172772>.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Text revision. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. American Psychiatric Publishing Inc.
- Aragona, M. (2009). The concept of mental disorder and the DSM-V. *Dial Phil Ment Neuro Sci*, 2(1), 1–14.
- Arighi, A., Fumagalli, G. G., Jacini, F., Fenoglio, C., Ghezzi, L., Pietroboni, A. M., De Riz, M., Serpente, M., Ridolfi, E., Bonsi, R., Bresolin, N., Scarpini, E., & Galimberti, D. (2012). Early onset behavioral variant frontotemporal dementia due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: psychiatric clinical presentations. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(2), 447–452. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120523>.
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., & Bonfà, F. (2006). Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(12), 2068–2072. <https://doi.org/10.1002/mds.21072>.
- Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., & Bonfà, F. (2008). The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism & related disorders*, 14(3), 257–258. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.04.006>.
- Bayer, T. A. (2015). Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.007>.
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(4), 266–273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>.
- Belbeze, J., & Gallarda, T. (2020). Very-late-onset psychotic symptoms: psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Geriatrics et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 18(1), 77–86. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0868>.
- Benke T. (2006). Peduncular hallucinosis: a syndrome of impaired reality monitoring. *Journal of neurology*, 253(12), 1561–1571. <https://doi.org/10.1007/s00415-0060-0254-4>.
- Birchwood, M., Iqbal, Z., & Upthegrove, R. (2005). Psychological pathways to depression in schizophrenia: studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255(3), 202–212. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0588-4>.
- Bliwise D. L. (1994). What is sundowning? *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(9), 1009–1011. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06598.x>.
- Boes, A. D., Prasad, S., Liu, H., Liu, Q., Pascual-Leone, A., Caviness, V. S., Jr, & Fox, M. D. (2015). Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 10), 3061–3075. <https://doi.org/10.1093/brain/awv228>.
- Boeve, B. F., Boxer, A. L., Kumfor, F., Pijnenburg, Y., & Rohrer, J. D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet. Neurology*, 21(3), 258–272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00341-0).
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(2), 141–151.
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The neurologist*, 14(2), 100–107. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>.
- Boxer, A. L., Yu, J. T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E., & Höglinger, G. U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet. Neurology*, 16(7), 552–563. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30157-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6).
- Boyce, N., & Walker, Z. (2008). Late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Psychiatry*, 71(11), 463–466.
- Boyd K. M. (2000). Disease, illness, sickness, health, healing and wholeness: exploring some elusive concepts. *Medical humanities*, 26(1), 9–17. <https://doi.org/10.1136/mh.26.1.9>.
- Brain, L., Jellinek, E. H., & Ball, K. (1966). Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet (London, England)*, 2(7462), 512–514. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92876-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92876-5).
- Brayne, C., Richardson, K., Matthews, F. E., Fleming, J., Hunter, S., Xuereb, J. H., Paykel, E., Mukaetova-Ladinska, E. B., Huppert, F. A., O'Sullivan, A., Dening, T., & Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology Collaboration (2009). Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 18(3), 645–658. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1182>.
- Brenowitz, W. D., Monsell, S. E., Schmitt, F. A., Kukull, W. A., & Nelson, P. T. (2014). Hippocampal sclerosis of aging is a key Alzheimer's disease mimic: clinical-pathologic correlations and comparisons with both Alzheimer's disease and non-tauopathic frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 39(3), 691–702. <https://doi.org/10.3233/JAD-131880>.
- Brenowitz, W. D., Nelson, P. T., Besser, L. M., Heller, K. B., & Kukull, W. A. (2015). Cerebral amyloid angiopathy and its co-occurrence with Alzheimer's disease and other cerebrovascular neuropathologic changes. *Neurobiology of aging*, 36(10), 2702–2708. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.028>.
- Cambridge Dictionary, <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/reification>.
- Campese, N., Palermo, G., Del Gamba, C., Beatino, M. F., Galgani, A., Belli, E., Del Prete, E., Della Vecchia, A., Vergallo, A., Siciliano, G., Ceravolo, R., Hampel, H., & Baldacci, F. (2021). Progress regarding the context-of-use of tau as biomarker of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics*, 18(1), 27–48. <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1886929>.
- Canevelli, M., Valletta, M., Trebbastoni, A., Sarli, G., D'Antonio, F., Tarcicotti, L., de Lena, C., & Bruno, G. (2016). Sundowning in Dementia: Clinical Relevance, Pathophysiological Determinants, and Therapeutic Approaches. *Frontiers in medicine*, 3, 73. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00073>.
- Caplan L. R. (1980). "Top of the basilar" syndrome. *Neurology*, 30(1), 72–79. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.1.72>.
- Cascino, G. D., & Adams, R. D. (1986). Brainstem auditory hallucinosis. *Neurology*, 36(8), 1042–1047. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.8.1042>.
- Cersosimo, M. G., & Benarroch, E. E. (2013). Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handbook of clinical neurology*, 117, 45–57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5>.

- Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., Whitwell, J., Barnes, J., Scahill, R., Stevens, J. M., Barkhof, F., Scheltens, P., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2009). The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 5), 1287–1298. <https://doi.org/10.1093/brain/awp037>.
- Chemerinski, E., & Robinson, R. G. (2000). The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics*, 41(1), 5–14. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(00\)71168-6](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(00)71168-6).
- Chiu, M. J., Chen, T. F., Yip, P. K., Hua, M. S., & Tang, L. Y. (2006). Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 105(7), 556–562. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60150-9](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60150-9).
- Chopra, G., Shabir, S., Yousuf, S., Kauts, S., Bhat, S. A., Mir, A. H., & Singh, M. P. (2022). Proteinopathies: Deciphering Physiology and Mechanisms to Develop Effective Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 59(12), 7513–7540. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03042-8>.
- Cloak, N., & Al Khalili, Y. (2022). Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Colijn, M. A., Nitta, B. H., & Grossberg, G. T. (2015). Psychosis in Later Life: A Review and Update. *Harvard review of psychiatry*, 23(5), 354–367. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000068>.
- Corsellis, J. A., Goldberg, G. J., & Norton, A. R. (1968). "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain: a journal of neurology*, 91(3), 481–496. <https://doi.org/10.1093/brain/91.3.481>.
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., Knopman, D. S., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathologica*, 128(6), 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.
- Creese, B., Aarsland, D., Ballard, C. G., Brooker, H., Corbett, A. and Ismail, Z. (2022). The association of the of late-life onset psychotic symptoms with incident cognitive impairment in a cognitively normal sample. *Alzheimer's Dement.*, 18: e067682. <https://doi.org/10.1002/alz.067682>.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, 11, 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>.
- Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y., Masjuan, J., Rossi, J. E., Voloschin, A., Baehring, J. M., Shimazaki, H., Koide, R., King, D., Mason, W., Sansing, L. H., Dichter, M. A., Rosenfeld, M. R., & Lynch, D. R. (2007). Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, 61(1), 25–36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>.
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M. J., Rosenfeld, M. R., & Graus, F. (2019). An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *The Lancet. Neurology*, 18(11), 1045–1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3).
- Dalmau, J., & Graus, F. (2023). Autoimmune Encephalitis-Misdiagnosis, Misconceptions, and How to Avoid Them. *JAMA neurology*, 80(1), 12–14. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4154>.
- Davies, R. R., Kipps, C. M., Mitchell, J., Kril, J. J., Halliday, G. M., & Hodges, J. R. (2006). Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 63(11), 1627–1631. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1627>.
- Devenney, E., Bartley, L., Hoon, C., O'Callaghan, C., Kumfor, F., Hornberger, M., Kwok, J. B., Halliday, G. M., Kiernan, M. C., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2015). Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA neurology*, 72(12), 1501–1509. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2061>.
- Devenney, E. M., Landin-Romero, R., Irish, M., Hornberger, M., Mioshi, E., Halliday, G. M., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2016a). The neural correlates and clinical characteristics of psychosis in the frontotemporal dementia continuum and the C9orf72 expansion. *NeuroImage. Clinical*, 13, 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.028>.
- Devenney, E., Forrest, S. L., Xuereb, J., Kril, J. J., & Hodges, J. R. (2016b). The bvFTD phenocopy syndrome: a clinicopathological report. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(10), 1155–1156. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312826>.
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., Halliday, G., Piguet, O., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2018). Psychiatric disorders in C9orf72 kindreds: Study of 1,414 family members. *Neurology*, 91(16), e1498–e1507. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006344>.
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*, 167, 279–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>.
- Diez, M. & Ollari, J. (2021). *Trastornos Conductuales en Demencias. En: Neurociencia Afectiva. Bases de Neuropsiquiatría.* Jorge Ure – Ricardo Allegri (Eds.) Editorial Dunken, Cap. 23, pp. 355-382.
- Dodd, M. L., Klos, K. J., Bower, J. H., Geda, Y. E., Josephs, K. A., & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Archives of neurology*, 62(9), 1377–1381. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.9.noc50009>.
- Downey, L. E., Fletcher, P. D., Golden, H. L., Mahoney, C. J., Agustus, J. L., Schott, J. M., Rohrer, J. D., Beck, J., Mead, S., Rossor, M. N., Crutch, S. J., & Warren, J. D. (2014). Altered body schema processing in frontotemporal dementia with C9ORF72 mutations. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(9), 1016–1023. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306995>.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
- Dubovsky, S. L., Ghosh, B. M., Serotte, J. C., & Cranwell, V. (2021). Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychotherapy and psychosomatics*, 90(3), 160–177. <https://doi.org/10.1159/000511348>.
- Ducharme, S., Price, B. H., Larvie, M., Dougherty, D. D., & Dickerson, B. C. (2015). Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *The American journal of psychiatry*, 172(9), 827–837. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101248>.
- Ducharme, S., Bajestan, S., Dickerson, B. C., & Voon, V. (2017). Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 29(3), 195–205. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16090168>.
- Ducharme, S., Dols, A., Laforce, R., Devenney, E., Kumfor, F., van den Stock, J., Dallaire-Théroux, C., Seelaar, H., Gossink, F., Vijverberg, E., Huey, E., Vandenbulcke, M., Masellis, M., Trieu, C., Onyike, C., Caramelli, P., de Souza, L. C., Santillo, A., Waldö, M. L., Landin-Romero, R., ... Pijnenburg, Y. (2020). Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain: a journal of neurology*, 143(6), 1632–1650. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa018>.
- Edwards-Lee, T., Miller, B. L., Benson, D. F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., & Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 120 (Pt 6), 1027–1040. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027>.
- El Husseini, N., Katzan, I. L., Rost, N. S., Blake, M. L., Byun, E., Pendlebury, S. T., Aparicio, H. J., Marquie, M. J., Gottesman, R. F., Smith, E. E., & American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health (2023). Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 10.1161/STR.0000000000000430. Advance online publication. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000430>.

- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Kerczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>.
- Erkoyun, H. U., & Pijnenburg, Y. A. (2021). Is it a new phenotype? Right temporal variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e055310.
- Evans, A. H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J. D., Appel, S., Lawrence, A. D., & Lees, A. J. (2004). Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(4), 397–405. <https://doi.org/10.1002/mds.20045>.
- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Jr, Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry*, 26(1), 57–63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>.
- Ffytche, D. H. (2005). Visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome. *Current psychiatry reports*, 7(3), 168–179. <https://doi.org/10.1007/s11920-005-0050-3>.
- Finkel, S. I., Costa e Silva, J., Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International psychogeriatrics*, 8 Suppl 3, 497–500. <https://doi.org/10.1017/s1041610297003943>.
- Finkel, S. (2000). Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *International journal of geriatric psychiatry*, 15 Suppl 1, S2–S4. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(200004\)15:1+3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(200004)15:1+3.0.co;2-3).
- Finkel, S. I. (2003). Behavioral and psychologic symptoms of dementia. *Clinics in geriatric medicine*, 19(4), 799–824. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(03\)00046-6](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(03)00046-6).
- Flanagan, E. P., Geschwind, M. D., Lopez-Chiriboga, A. S., Blackburn, K. M., Turaga, S., Binks, S., Zitsler, J., Gelfand, J. M., Day, G. S., Dunham, S. R., Rodenbeck, S. J., Clardy, S. L., Solomon, A. J., Pittock, S. J., McKeon, A., Dubey, D., Zekeridou, A., Toledano, M., Turner, L. E., Vernino, S., ... Irani, S. R. (2023). Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA neurology*, 80(1), 30–39. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4251>.
- Forman, M. S., Farmer, J., Johnson, J. K., Clark, C. M., Arnold, S. E., Coslett, H. B., Chatterjee, A., Hurtig, H. I., Karlawish, J. H., Rosen, H. J., Van Deerlin, V., Lee, V. M., Miller, B. L., Trojanowski, J. Q., & Grossman, M. (2006). Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Annals of neurology*, 59(6), 952–962. <https://doi.org/10.1002/ana.20873>.
- Forrest, D. V., & Fahs, S. (1979). Tardive dysphrenia and subjective akathisia. *The Journal of clinical psychiatry*, 40(4), 206.
- Frisoni, G. B., Pizzolato, G., Geroldi, C., Rossato, A., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1995). Dementia of the frontal type: neuropsychological and [99Tc]-HM-PAO SPET features. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 8(1), 42–48.
- Frota, L. H. (2003). Partial Agonists in the Schizophrenia Armamentarium. Tardive Dysphrenia: The newest challenge to the last generation atypical antipsychotics drugs. *J Bras Psiquiatr*, 52(Suppl 1), 14–24.
- Gagnon, J. F., Bédard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585–589. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.585>.
- Galimberti, D., Fenoglio, C., Serpente, M., Villa, C., Bonsi, R., Arighi, A., Fumagalli, G. G., Del Bo, R., Bruni, A. C., Anfossi, M., Clodomiro, A., Cupidi, C., Nacmias, B., Sorbi, S., Piaceri, I., Bagnoli, S., Bessi, V., Marccone, A., Cerami, C., Cappa, S. F., ... Scarpini, E. (2013). Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. *Biological psychiatry*, 74(5), 384–391. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.031>.
- Galimberti, D., Reif, A., Dell'osso, B., Kittel-Schneider, S., Leonhard, C., Herr, A., Palazzo, C., Villa, C., Fenoglio, C., Serpente, M., Cioffi, S. M., Prunas, C., Paoli, R. A., Altamura, A. C., & Scarpini, E. (2014). C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion is a rare cause of schizophrenia. *Neurobiology of aging*, 35(5), 1214.e7–1214.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.004>.
- Gardner, R. C., Valcour, V., & Yaffe, K. (2013). Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. *Alzheimer's research & therapy*, 5(4), 27. <https://doi.org/10.1186/alzrt181>.
- Gaudiano, B. A., Dalrymple, K. L., & Zimmerman, M. (2009). Prevalence and clinical characteristics of psychotic versus nonpsychotic major depression in a general psychiatric outpatient clinic. *Depression and anxiety*, 26(1), 54–64. <https://doi.org/10.1002/da.20470>.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J., & Lees, A. J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68(4), 423–428. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.423>.
- Gomperts, S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 435–463. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., Roman, G. C., ... American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>.
- Gossink, F. T., Dols, A., Kerssens, C. J., Krudop, W. A., Kerklaan, B. J., Scheltens, P., Stek, M. L., & Pijnenburg, Y. A. (2016). Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(1), 64–68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308284>.
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 12(2), 128–135.
- Griffiths, T. D. (2000). Musical hallucinosis in acquired deafness. Phenomenology and brain substrate. *Brain: a journal of neurology*, 123 (Pt 10), 2065–2076. <https://doi.org/10.1093/brain/123.10.2065>.
- Hackett, M. L., Köhler, S., O'Brien, J. T., & Mead, G. E. (2014). Neuropsychiatric outcomes of stroke. *The Lancet. Neurology*, 13(5), 525–534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70016-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70016-X).
- Harciaiek, M., & Jodzio, K. (2005). Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology review*, 15(3), 131–145. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-7093-4>.
- Harding, A. J., & Halliday, G. M. (2001). Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta neuropathologica*, 102(4), 355–363. <https://doi.org/10.1007/s004010100390>.
- Harvey, P. D., Strassnig, M. T., & Silberstein, J. (2019). Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *Journal of Experimental Psychopathology*, 10(3), 2043808719865693.
- Heaton, R. K. (1981a). Wisconsin card sorting test manual. Psychological assessment resources.

- Heaton, R. K. (1981b). Wisconsin card sorting test manual; revised and expanded. *Psychological Assessment Resources*, 5-57.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (1993). Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Odessa, TX: Psychological Assessment Resources.
- Heinz, A., Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Juckel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., & Galderisi, S. (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 37, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.010>.
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., ... Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 32(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- Höftberger, R., Titulaer, M. J., Sabater, L., Dome, B., Rózsás, A., Hegedus, B., Hoda, M. A., Laszlo, V., Ankersmit, H. J., Harms, L., Boyero, S., de Felipe, A., Saiz, A., Dalmau, J., & Graus, F. (2013). Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 81(17), 1500–1506. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9585f>.
- Hornberger, M., Pigué, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(19), 1481–1488. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.00000334299.72023.c8>.
- Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., Pigué, O., & Hodges, J. R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(6), 591–593. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163873>.
- Horwitz, A. V. (2014). DSM-I and DSM-II. The encyclopedia of clinical psychology, 1-6.
- Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., & Jeste, D. V. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American journal of psychiatry*, 157(2), 172–178. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172>.
- Hutchinson, A. D., & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(9), 917–928. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100669>.
- Iglewicz, A., Meeks, T. W., & Jeste, D. V. (2011). New wine in old bottle: late-life psychosis. *The Psychiatric clinics of North America*, 34(2), 295–vii. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.008>.
- Imhof, A., Kövari, E., von Gunten, A., Gold, G., Rivara, C. B., Herrmann, F. R., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2007). Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: a new paradigm? *Journal of the neurological sciences*, 257(1-2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.025>.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>.
- Irani, S. R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K. A., Pettingill, P., Zuliani, L., Peles, E., Buckley, C., Lang, B., & Vincent, A. (2010). Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain: a journal of neurology*, 133(9), 2734–2748. <https://doi.org/10.1093/brain/awq213>.
- Jeste, D. V., Alexopoulos, G. S., Bartels, S. J., Cummings, J. L., Gallo, J. J., Gottlieb, G. L., Halpain, M. C., Palmer, B. W., Patterson, T. L., Reynolds, C. F., 3rd, & Lebowitz, B. D. (1999). Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health: research agenda for the next 2 decades. *Archives of general psychiatry*, 56(9), 848–853. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.9.848>.
- Jeste, D. V., & Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 8(1), 29–34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(10), 1233–1239. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Vemuri, P., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Ivnik, R. J., Dickson, D. W., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr (2009). Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 73(18), 1443–1450. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b9945>.
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h369. <https://doi.org/10.1136/bmj.h369>.
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta neuropathologica*, 134(2), 171–186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). Boston naming test second edition. Pro-Ed international publisher, Texas, USA.
- Karim, S., & Byrne, E. J. (2005). Treatment of psychosis in elderly people. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11(4), 286–296.
- Karon, B. P., & VandenBos, G. R. (1998). Schizophrenia and psychosis in elderly populations. In I. H. Nordhus, G. R. VandenBos, S. Berg, & P. Fromholt (Eds.), *Clinical geropsychology* (pp. 219–227). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10295-020>.
- Kayser, M. S., Titulaer, M. J., Gresa-Arribas, N., & Dalmau, J. (2013). Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA neurology*, 70(9), 1133–1139. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3216>.
- Kim, K., Jeon, H. J., Myung, W., Suh, S. W., Seong, S. J., Hwang, J. Y., Ryu, J. I., & Park, S. C. (2022). Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *Journal of personalized medicine*, 12(3), 381. <https://doi.org/10.3390/jpm12030381>.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., Fryer, T. D., & Nestor, P. J. (2009). Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 9), 2566–2578. <https://doi.org/10.1093/brain/awp077>.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2010). Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Current opinion in neurology*, 23(6), 628–632. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e31823404309>.
- Kosty, J. A., Mejia-Munne, J., Dossani, R., Savardekar, A., & Guthikonda, B. (2019). Jacques Jean Lhermitte and the syndrome of peduncular hallucinosis. *Neurosurgical focus*, 47(3), E9. <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19342>.
- Krain, A. L., Wilson, A. M., Arbuckle, R., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *NeuroImage*, 32(1), 477–484. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.047>.
- Krudop, W. A., Dols, A., Kerssens, C. J., Eikelenboom, P., Prins, N. D., Möller, C., Schouwls, S., Rhebergen, D., van Exel, E., van der Flier, W. M., Sikkes, S., Scheltens, P., Stek, M. L., & Pijnenburg, Y. A. L. (2017). The Pitfall of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Mimics Despite Multidisciplinary Application of the FTDC Criteria. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 60(3), 959–975. <https://doi.org/10.3233/JAD-170608>.

- Kumar, S., Sedley, W., Barnes, G. R., Teki, S., Friston, K. J., & Griffiths, T. D. (2014). A brain basis for musical hallucinations. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 52(100), 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.002>.
- Lai, M., Huijbers, M. G., Lancaster, E., Graus, F., Bataller, L., Balice-Gordon, R., Cowell, J. K., & Dalmau, J. (2010). Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 776–785. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70137-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70137-X).
- Lamotte, G., Shouman, K., & Benarroch, E. E. (2021). Stress and central autonomic network. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 235, 102870. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102870>.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42(7), 1371–1374. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.7.1371>.
- Laplane, D., Baulac, M., Widlöcher, D., & Dubois, B. (1984). Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 47(4), 377–385. <https://doi.org/10.1136/jnnp.47.4.377>.
- Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., Tran Dinh, S., Sette, G., Danze, F., & Baron, J. C. (1989). Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain: a journal of neurology*, 112 (Pt 3), 699–725. <https://doi.org/10.1093/brain/112.3.699>.
- Leroi, I., Voulgari, A., Breitner, J. C., & Lyketsos, C. G. (2003). The epidemiology of psychosis in dementia. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 11(1), 83–91.
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>.
- Levy, J. A., & Chelune, G. J. (2007). Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 20(4), 227–238. <https://doi.org/10.1177/0891988707308806>.
- Lhermitte, J. (1922). Syndrome de la calotte du pédoncule cérébral: Les troubles psycho-sensoriels dans les lésions du mésocéphale. *Rev Neurol*, 38, 1359-1365.
- Luo, Y., Li, J., Jiang, F., Tan, A., Qin, X., Xiao, X., Wang, Z., Wang, P., Yi, Y., Li, J., Yuan, S., Liu, L., & Xiao, J. (2022). Autoimmune Encephalitis With Psychotic Manifestations and Cognitive Impairment Presenting as Schizophrenia: Case Report and Literature Review. *Frontiers in psychiatry*, 13, 827138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.827138>.
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., Yeatman, T., Warrington, E. K., Schott, J. M., Fox, N. C., Rossor, M. N., Hardy, J., Collinge, J., Revesz, T., Mead, S., & Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>.
- Manford, M., & Andermann, F. (1998). Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain: a journal of neurology*, 121 (Pt 10), 1819–1840. <https://doi.org/10.1093/brain/121.10.1819>.
- Mark M. H. (2001). Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurologic clinics*, 19(3), 607–vi. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70037-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70037-2).
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2012). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(2), 182–192. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0253-z>.
- McKee, A. C., Levine, D. N., Kowall, N. W., & Richardson, E. P., Jr (1990). Peduncular hallucinosis associated with isolated infarction of the substantia nigra pars reticulata. *Annals of neurology*, 27(5), 500–504. <https://doi.org/10.1002/ana.410270508>.
- Meco, G., Rubino, A., Caravona, N., & Valente, M. (2008). Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(6), 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.10.008>.
- Mendez, M. F., Joshi, A., Tassniyom, K., Teng, E., & Shapira, J. S. (2013). Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 80(6), 561–568. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182815547>.
- Miller, B. L., Lesser, I. M., Boone, K. B., Hill, E., Mehninger, C. M., & Wong, K. (1991). Brain lesions and cognitive function in late-life psychosis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 158, 76–82. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.1.76>.
- Miller, B., & Llibre Guerra, J. J. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*, 165, 33–45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4>.
- Mioshi, E., Hsieh, S., Savage, S., Hornberger, M., & Hodges, J. R. (2010). Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*, 74(20), 1591–1597. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e04070>.
- Mioshi, E., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2013). Neural correlates of activities of daily living in frontotemporal dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 26(1), 51–57. <https://doi.org/10.1177/0891988713477474>.
- Miyasaki, J. M., Al Hassan, K., Lang, A. E., & Voon, V. (2007). Punding prevalence in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1179–1181. <https://doi.org/10.1002/mds.21296>.
- Mocellin, R., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2006). Neuropsychiatry of complex visual hallucinations. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 40(9), 742–751. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01878.x>.
- Mohs, R. C., & Cohen, L. (1988). Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacology bulletin*, 24(4), 627–628.
- Mohs, R. C., Knopman, D., Petersen, R. C., Ferris, S. H., Ernesto, C., Grundman, M., Sano, M., Bieliauskas, L., Geldmacher, D., Clark, C., & Thal, L. J. (1997). Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer disease and associated disorders*, 11 Suppl 2, S13–S21.
- Murray, P. S., Kumar, S., Demichele-Sweet, M. A., & Sweet, R. A. (2014). Psychosis in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 75(7), 542–552. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.020>.
- Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., Abner, E. L., Smith, C. D., Van Eldik, L. J., Kryscio, R. J., & Scheff, S. W. (2011). Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta neuropathologica*, 121(5), 571–587. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y>.
- Nelson, P. T., Smith, C. D., Abner, E. L., Wilfred, B. J., Wang, W. X., Neltner, J. H., Baker, M., Fardo, D. W., Kryscio, R. J., Scheff, S. W., Jicha, G. A., Jellinger, K. A., Van Eldik, L. J., & Schmitt, F. A. (2013). Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta neuropathologica*, 126(2), 161–177. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1154-1>.
- Neltner, J. H., Abner, E. L., Baker, S., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., Smith, C. D., Hammack, E., Kukull, W. A., Brenowitz, W. D., Van Eldik, L. J., & Nelson, P. T. (2014). Arteriolosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 1), 255–267. <https://doi.org/10.1093/brain/awt318>.
- Neltner, J. H., Abner, E. L., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Patel, E., Poon, L. W., Marla, G., Green, R. C., Davey, A., Johnson, M. A., Jazwinski, S. M., Kim, S., Davis, D., Woodard, J. L., Kryscio, R. J., Van Eldik, L. J., & Nelson, P. T. (2016). Brain pathologies in extreme old age. *Neurobiology of aging*, 37, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.009>.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function

- and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet (London, England)*, 357(9251), 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03589-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03589-3).
- NIMH Strategy 1.4. (2020). <http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml#strategic-objective1>.
- Ollari, J. & Diez, M. (2021). Bases neurobiológicas de las Demencias Degenerativas Primarias. En: Neurociencia Afectiva. *Bases de Neuropsiquiatría*. Jorge Ure – Ricardo Allegri (Eds.) Editorial Dunken, Cap. 22, pp. 333-354.
- Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 25(2), 130–137. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>.
- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A., Lemstra, A. W., van der Flier, W. M., Adriaanse, S. F., Windhorst, A. D., Handels, R. L., Wolfs, C. A., Aalten, P., Verhey, F. R., Verbeek, M. M., van Buchem, M. A., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., Scheltens, P., & van Berckel, B. N. (2013). Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.003>.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., La Joie, R., Rosen, H. J., van der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., van Berckel, B. N., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., Seeley, W. W., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>.
- Ostling, S., & Skoog, I. (2002). Psychotic symptoms and paranoid ideation in a nondemented population-based sample of the very old. *Archives of general psychiatry*, 59(1), 53–59. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.53>.
- Overbeek, J. M., Korten, N., Gossink, F., Fieldhouse, J., van de Beek, M., Reus, L., Dols, A., Pijnenburg, Y., & Schouws, S. (2020). The Value of Neuropsychological Assessment in the Differentiation Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Late-Onset Psychiatric Disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 81(1), 19m12811. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12811>.
- Paivio, A. (2013). *Imagery and verbal processes*. Psychology Press. Taylor & Francis Group, London, New York.
- Pantoni, L., Poggesi, A., Basile, A. M., Pracucci, G., Barkhof, F., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Ferro, J. M., Hennerici, M., O'Brien, J., Schmidt, R., Visser, M. C., Wahlund, L. O., Waldemar, G., Wallin, A., Inzitari, D., & LADIS Study Group (2006). Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(7), 1095–1101. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00798.x>.
- Paulus, M. P., Rogalsky, C., Simmons, A., Feinstein, J. S., & Stein, M. B. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *NeuroImage*, 19(4), 1439–1448. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00251-9](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00251-9).
- Peet, B. T., Castro-Suarez, S., & Miller, B. L. (2021). The Neuropsychiatric Features of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 17–31. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_2.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54(12), 2277–2284. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2277>.
- Perry, D. C., Brown, J. A., Possin, K. L., Datta, S., Trujillo, A., Radke, A., Karydas, A., Kornak, J., Sias, A. C., Rabinovici, G. D., Gorno-Tempini, M. L., Boxer, A. L., De May, M., Rankin, K. P., Sturm, V. E., Lee, S. E., Matthews, B. R., Kao, A. W., Vossel, K. A., Tartaglia, M. C., ... Seeley, W. W. (2017). Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 140(12), 3329–3345. <https://doi.org/10.1093/brain/awx254>.
- Petit-Pedrol, M., Armangue, T., Peng, X., Bataller, L., Cellucci, T., Davis, R., McCracken, L., Martinez-Hernandez, E., Mason, W. P., Kruer, M. C., Ritacco, D. G., Grisold, W., Meaney, B. F., Alcalá, C., Sillevis-Smitt, P., Titulaer, M. J., Balice-Gordon, R., Graus, F., & Dalmau, J. (2014). Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 276–286. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70299-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70299-0).
- Podhorna, J., Krahnke, T., Shear, M., Harrison, J. E., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016). Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: change over time and the effect of enrichment strategies. *Alzheimer's research & therapy*, 8, 8. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0170-5>.
- Pressman, P. S., Matlock, D., & Ducharme, S. (2021). Distinguishing Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Primary Psychiatric Disorders: A Review of Recently Published Consensus Recommendations From the Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 33(2), 152–156. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20090238>.
- Quinn, T. J., Richard, E., Teuschl, Y., Gatteringer, T., Hafdi, M., O'Brien, J. T., Merriman, N., Gillebert, C., Huyglier, H., Verdelho, A., Schmidt, R., Ghaziani, E., Forchammer, H., Pendlebury, S. T., Bruffaerts, R., Mijajlovic, M., Drozdowska, B. A., Ball, E., & Markus, H. S. (2021). European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. *European stroke journal*, 6(3), 1–XXXVIII. <https://doi.org/10.1177/23969873211042192>.
- Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Janabi, M., Karydas, A., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Huang, E. J., Dearmond, S. J., Trojanowski, J. Q., Grinberg, L. T., Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*, 77(23), 2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>.
- Rahimi, J., & Kovacs, G. G. (2014). Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimer's research & therapy*, 6(9), 82. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0082-1>.
- Rahman, S., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (1999). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 122 (Pt 8), 1469–1493. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1469>.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prigleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 134(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58(11), 1615–1621. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1615>.
- Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P., Jr (1967). Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Transactions of the American Neurological Association*, 92, 23–26.
- Reinhardt, M. M., & Cohen, C. I. (2015). Late-life psychosis: diagnosis and treatment. *Current psychiatry reports*, 17(2), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0542-0>.
- Riecher-Rössler, A., Rössler, W., Förstl, H., & Meise, U. (1995). Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizophrenia bulletin*, 21(3), 345–356. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.345>.
- Robinson, J. L., Lee, E. B., Xie, S. X., Rennert, L., Suh, E., Bredenberg, C., Caswell, C., Van Deerlin, V. M., Yan, N., Yousef, A., Hurtig, H. I., Sidrow, A., Grossman, M., McMillan, C. T., Miller, B., Duda, J. E., Irwin, D. J., Wolk, D., Elman, L., McCluskey, L., ... Trojanowski, J. Q. (2018). Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain: a journal of neurology*, 141(7), 2181–2193. <https://doi.org/10.1093/brain/aww146>.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356–64.
- Rozencajaj, P., & Bertoux, M. L. (2008). Categorization and aging as measured by an adapted version of Wechsler's similarities test. *Current psychology letters. Behaviour, brain & cognition*, 24(2), 2008.

- Roth, M. (1955). The natural history of mental disorder in old age. *The Journal of mental science*, 101(423), 281–301. <https://doi.org/10.1192/bjp.101.423.281>.
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., Blacker, D., Blazer, D. G., Chen, C., Chui, H., Ganguli, M., Jellinger, K., Jeste, D. V., Pasquier, F., Paulsen, J., Prins, N., Rockwood, K., Roman, G., Scheltens, P., & International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer disease and associated disorders*, 28(3), 206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
- Sanislow, C. A., Pine, D. S., Quinn, K. J., Kozak, M. J., Garvey, M. A., Heinszen, R. K., Wang, P. S., & Cuthbert, B. N. (2010). Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *Journal of abnormal psychology*, 119(4), 631–639. <https://doi.org/10.1037/a0020909>.
- Scadding J. G. (1967). Diagnosis: the clinician and the computer. *Lancet (London, England)*, 2(7521), 877–882. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)92608-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)92608-6).
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293–308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2), 120–138. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>.
- Schneider, K. (1974) Primary and secondary symptoms in schizophrenia. In: *Themes and Variations in European Psychiatry* (eds. Hirsch, S. R. & Shepherd, M.), pp 40–46. John Wright.
- Schwanenflugel, P. J., & Shoben, E. J. (1983). Differential context effects in the comprehension of abstract and concrete verbal materials. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 9(1), 82.
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64(8), 1384–1390. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C>.
- Seeley W. W. (2008). Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*, 21(6), 701–707. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283168e2d>.
- Sellami, L., St-Onge, F., Poulin, S., & Laforce, R., Jr (2019). Schizophrenia Phenotype Preceding Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Related to C9orf72 Repeat Expansion. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 32(2), 120–123. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000189>.
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. (2002). Frontotemporal dementia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 180, 140–143. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.140>.
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., Pritchard, A., Lendon, C. L., Richardson, A. M., Varma, A., Neary, D., & Mann, D. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 43(7), 835–845. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70683-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70683-x).
- Snowden, J. S., Rollinson, S., Thompson, J. C., Harris, J. M., Stopford, C. L., Richardson, A. M., Jones, M., Gerhard, A., Davidson, Y. S., Robinson, A., Gibbons, L., Hu, Q., DuPlessis, D., Neary, D., Mann, D. M., & Pickering-Brown, S. M. (2012). Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 3), 693–708. <https://doi.org/10.1093/brain/awr355>.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Archives of general psychiatry*, 35(6), 773–782. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>.
- Stafford, J., Howard, R., Dalman, C., & Kirkbride, J. B. (2019). The Incidence of Nonaffective, Nonorganic Psychotic Disorders in Older People: A Population-based Cohort Study of 3 Million People in Sweden. *Schizophrenia bulletin*, 45(5), 1152–1160. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby147>.
- Stamelou, M., Quinn, N. P., & Bhatia, K. P. (2013). "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy—a diagnostic guide. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(9), 1184–1199. <https://doi.org/10.1002/mds.25509>.
- Stangeland, H., Orgeta, V., & Bell, V. (2018). Poststroke psychosis: a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(8), 879–885. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317327>.
- Steele, J. C., Richardson, J. C., & Olszewski, J. (1964). Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Archives of neurology*, 10, 333–359. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460160003001>.
- Suen, Y. N., Wong, S. M. Y., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Chang, W. C., & Chen, E. Y. H. (2019). Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 31(5-6), 523–542. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1670624>.
- Tampi, R. R., Young, J., Hoq, R., Resnick, K., & Tampi, D. J. (2019a). Psychotic disorders in late life: a narrative review. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 9, 2045125319882798. <https://doi.org/10.1177/2045125319882798>.
- Tampi, R. R., Young, J. J., & Tampi, D. (2019b). Behavioral symptomatology and psychopharmacology of Lewy body dementia. *Handbook of clinical neurology*, 165, 59–70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00005-8>.
- Targum, S. D., & Abbott, J. L. (1999). Psychoses in the elderly: a spectrum of disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 8, 4–10.
- Targum, S. D. (2001). Treating Psychotic Symptoms in Elderly Patients. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(4), 156–163. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0402>.
- Thakur, M., Hays, J., & Krishnan, K. R. (1999). Clinical, demographic and social characteristics of psychotic depression. *Psychiatry research*, 86(2), 99–106. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(99\)00030-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(99)00030-x).
- The National Institute of Mental Health: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>.
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196–1203. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8>.
- Tonna, M., De Panfilis, C., & Marchesi, C. (2012). Mood-congruent and mood-incongruent psychotic symptoms in major depression: the role of severity and personality. *Journal of affective disorders*, 141(2-3), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.017>.
- Townley, R. A., Graff-Radford, J., Mantyh, W. G., Botha, H., Polsinelli, A. J., Przybelski, S. A., Machulda, M. M., Makhlof, A. T., Senjem, M. L., Murray, M. E., Reichard, R. R., Savica, R., Boeve, B. F., Drubach, D. A., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Jack, C. R., Jr, Petersen, R. C., & Jones, D. T. (2020). Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain communications*, 2(1), fcaa068. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa068>.
- Ulugut Erkoyun, H., Groot, C., Heilbron, R., Nelissen, A., van Rossum, J., Jutten, R., Koene, T., van der Flier, W. M., Wattjes, M. P., Scheltens, P., Ossenkoppele, R., Barkhof, F., & Pijnenburg, Y. (2020). A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 143(9), 2831–2843. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa225>.
- Valente, E. S., Caramelli, P., Gambogi, L. B., Mariano, L. I., Guimarães, H. C., Teixeira, A. L., & de Souza, L. C. (2019). Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0483-2>.
- Van Assche, L., Van Aubel, E., Van de Ven, L., Bouckaert, F., Luyten, P., & Vandenbulcke, M. (2019). The Neuropsychological Profile and Phenomenology of Late Onset Psychosis: A Cross-sectional Study on the Differential Diagnosis of Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis, Dementia

- with Lewy Bodies and Alzheimer's Type Dementia with Psychosis. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 34(2), 183–199. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy034>.
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 66(2), 184–188. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.184>.
- Vijverberg, E. G. B., Gossink, F., Krudop, W., Sikkes, S., Kerssens, C., Prins, N., Stek, M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y., & Dols, A. (2017). The Diagnostic Challenge of the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome: Clinical Predictors for Primary Psychiatric Disorders Versus Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), e1197–e1203. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11078>.
- von Gunten, A., Ebbing, K., Imhof, A., Giannakopoulos, P., & Kövari, E. (2010). Brain aging in the oldest-old. *Current gerontology and geriatrics research*, 358531. <https://doi.org/10.1155/2010/358531>.
- Voon, V., & Fox, S. H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 64(8), 1089–1096. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1089>.
- Weaver, N. A., Kuijf, H. J., Aben, H. P., Abrigo, J., Bae, H. J., Barbay, M., Best, J. G., Bordet, R., Chappell, F. M., Chen, C. P. L. H., Dondaine, T., van der Giessen, R. S., Godefroy, O., Gyanwali, B., Hamilton, O. K. L., Hilal, S., Huenges Wajer, I. M. C., Kang, Y., Kappelle, L. J., Kim, B. J., ... Biessels, G. J. (2021). Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 448–459. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00060-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00060-0).
- Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. Pearson, 2008.
- Wechsler, D. (1939). *The Measurement of Adult Intelligence*. Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (1958). *The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence* (4th ed.). Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (2011). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence—Second Edition (WASI-II)*. NCS Pearson.
- White, N., Leurent, B., Lord, K., Scott, S., Jones, L., & Sampson, E. L. (2017). The management of behavioural and psychological symptoms of dementia in the acute general medical hospital: a longitudinal cohort study. *International journal of geriatric psychiatry*, 32(3), 297–305. <https://doi.org/10.1002/gps.4463>.
- Widakowich, C. (2014). Parafrenias: nosografía y presentación clínica. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 34(124), 683–694.
- World Health Organization. (1992). ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision.
- Younes, K., & Miller, B. L. (2020). Neuropsychiatric Aspects of Frontotemporal Dementia. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(2), 345–360. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.005>.
- Zakzanis, K. K., Kielar, A., Young, D. A., & Boulos, M. (2001). Neuropsychological differentiation of late onset schizophrenia and frontotemporal dementia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(1), 63–77. <http://dx.doi.org/10.1080/13546800042000052>.
- Zandi, M. S., Irani, S. R., Lang, B., Waters, P., Jones, P. B., McKenna, P., Coles, A. J., Vincent, A., & Lennox, B. R. (2011). Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *Journal of neurology*, 258(4), 686–688. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5788-9>.
- Zayas, E. M., & Grossberg, G. T. (1998). The treatment of psychosis in late life. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 1, 5–12.
- Zhang, S., Xu, M., Liu, Z. J., Feng, J., & Ma, Y. (2020). Neuropsychiatric issues after stroke: Clinical significance and therapeutic implications. *World journal of psychiatry*, 10(6), 125–138. <https://doi.org/10.5498/wjp.v10.i6.125>.

Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Tercera Parte: Manejo de los Trastornos Bipolares en el contexto de situaciones especiales

Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section3: Bipolar Disorder in the context of special situations

Marcelo Cetkovich-Bakmas¹, Andrea Abadi², Sebastián Camino³, Gerardo García Bonetto⁴, Luis Herbst⁵, Eliana Marengo⁶, Fernando Torrente⁷, Tomás Maresca⁸, Julián Bustin⁹, Carlos Morra¹⁰, Ricardo Corral¹¹, Daniel Sotelo¹², Sergio Strejilevich¹³, Julián Pessio¹⁴, Juan José Vilapriño¹⁵, Manuel Vilapriño¹⁶, Gustavo Vázquez¹⁷, Alejo Corrales¹⁸

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.488>

Resumen

Este documento constituye la tercera y última parte del Tercer Consenso Argentino sobre el Manejo de los Trastornos Bipolares llevada a cabo por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). Siguiendo con el objetivo propuesto por el comité de expertos, en la actual versión del Consenso sobre el manejo de los trastornos bipolares, esta sección está enfocada al abordaje de los Trastornos Bipolares en situaciones especiales. Esto configura una revisión exhaustiva de la evidencia científica sobre: a) el manejo de los trastornos bipolares en pacientes resistentes al tratamiento, b) el manejo de los trastornos bipolares en la mujer en el período perinatal, c) el manejo del trastorno bipolar en la etapa infantojuvenil y d) el manejo de los trastornos bipolares en los adultos mayores.

Palabras clave: Trastornos bipolares - Guías basadas en la evidencia - Consenso de expertos - Estabilizadores del ánimo - Litio - Antidepresivos - Antipsicóticos - Resistencia al tratamiento - Perinatal - Infantojuvenil - Adultos mayores.

RECIBIDO 12/5/23 - ACEPTADO 20/7/23

¹Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

²Directora del Departamento de Psiquiatría infanto-juvenil de INECO. Docente de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

³Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Hospital "Braulio A. Moyano", Buenos Aires, Argentina.

⁴Director GCPS.A. Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

⁵Médico psiquiatra. Buenos Aires, Argentina.

⁶Área Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Directora de área PRYMA.

⁷Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

⁹Institute of Cognitive and Translational Neurosciences (INCYT), Fundación INECO-Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰Director del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba, Argentina.

¹¹Director de la Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM). Jefe de Docencia e Investigación del Hospital de Salud Mental "J. T. Borda". Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina.

¹²Magíster en Psiconeurofarmacología. Área de Neurociencias, Centro Médico Luquez. Córdoba, Argentina.

¹³Área, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo. Presidente del Capítulo Argentino de ISBD.

¹⁴Departamento de Psiquiatría de Instituto de Neurología INECO Cognitiva. Profesor de la Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Profesor adjunto de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCUYO), Director médico de la Clínica Del Prado. Mendoza, Argentina.

¹⁶Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá.

¹⁸Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.



Abstract

This document constitutes the third and last part of the Third Argentine Consensus on the Management of Bipolar Disorders carried out by the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB). Continuing with the initial objective, this section of the Consensus on the Management of Bipolar Disorders is focused on the management of bipolar disorders in special populations. This section constitutes a comprehensive review and expert consideration of the scientific evidence on: a) the management of bipolar disorders in treatment-resistant patients; b) the management of bipolar disorder in childhood and adolescence; c) the management of bipolar disorders in women during their perinatal period and, d) the management of bipolar disorders in older adults.

Keywords: Bipolar disorders - Evidence base guidelines - Consensus of experts - Mood stabilizers - Antidepressants - Antipsychotic drugs - Treatment-resistant - Perinatal - Child-Adolescent - Elderly.

I. El trastorno bipolar resistente al tratamiento (TBRT)

I. Introducción

El trastorno bipolar resistente al tratamiento (TBRT) es común, aunque su exacta prevalencia se desconoce debido a la gran variabilidad de definiciones existentes entre los estudios (Poon et al., 2012). El tratamiento de la depresión bipolar –que es la forma clínica más frecuente de presentación de la enfermedad– es uno de los desafíos clínicos más importantes en psiquiatría (Vázquez et al., 2013). En efecto, los pacientes diagnosticados con trastorno bipolar (TB) pasan una gran cantidad de tiempo experimentando síntomas depresivos subsindrómicos o cursando episodios depresivos mayores que impactan negativamente sobre su calidad de vida (Judd y Akiskal, 2003; Post, 2005).

Actualmente, la evidencia indica que solo un 40 % de los pacientes con depresión bipolar responde al tratamiento con quetiapina –que es, de hecho, el fármaco propuesto como primera alternativa terapéutica en la última guía CANMAT (Yatham et al., 2018)– luego de 8 semanas, y los resultados son incluso menos favorables que con otros fármacos de primero y segundo nivel de recomendación como el litio, lamotrigina o la combinación olanzapina/fluoxetina (De Fruyt et al., 2012; Geddes et al., 2009; Yatham et al., 2003; Sidor et al., 2011).

Por otro lado, la adición de antidepresivos al tratamiento con estabilizadores del ánimo es útil en menos de un cuarto de los pacientes con depresión bipolar (Sachs et al., 2011). Asimismo, la respuesta al tratamiento farmacológico del episodio maníaco en monoterapia es del 40-60 % aproximadamente, y puede alcanzar casi al 80 % cuando se recurre a la combina-

ción de litio o un anticonvulsivante con un antipsicótico (Tamayo et al., 2010).

Con el objetivo de aportar claridad al momento de realizar estudios venideros que busquen evaluar la eficacia de intervenciones tanto farmacoterapéuticas como no farmacoterapéuticas, un consenso de expertos (Hidalgo-Mazzei et al., 2019) ha acordado las siguientes definiciones:

- TBRT-depresión: es la falla para alcanzar y mantener la remisión sintomática o tolerar dos ensayos terapéuticos en forma adecuada, por al menos 8 semanas, a dosis terapéuticas, con una apropiada adherencia al tratamiento de monoterapia (con olanzapina/fluoxetina, lamotrigina, quetiapina o lurasidona) o al menos uno de estos en combinación con valproato, lamotrigina o litio.
- TBRT-manía: es la ausencia de una reducción significativa del *score* de YMRS o un aumento significativo de MADRS o HDRS y un puntaje de HDRS mayor a 6.
- TBRT-mantenimiento: es la ausencia de cambios en la frecuencia de episodios o un puntaje de MADRS o HDRS mayor a 6 o YMRS mayor a 7 entre episodios.

En cualquier caso, antes de considerar que se está frente a una situación clínica de resistencia al tratamiento, se debe descartar que la falta de respuesta no se corresponda con un fenómeno de pseudoresistencia.

Ante este escenario de falta de respuesta al tratamiento son verdaderamente escasas las estrategias de potenciación que han sido evaluadas para el abordaje de los episodios. A continuación se revisarán los datos y la evidencia para orientar a los profesionales de la salud a la hora de abordar pacientes con TBR.

Tabla 1. Criterios de depresión bipolar resistente al tratamiento

Criterio	
Paciente diagnosticado con TB I/II, de acuerdo con la definición del DSM-5, que cumple criterios para un episodio depresivo mayor moderado/severo y, además, que ha fallado en alcanzar la remisión sintomática luego de 8 semanas o no ha tolerado dos ensayos diferentes durante 8 semanas a dosis adecuadas con:	
a. al menos dos fármacos del grupo A en monoterapia; o bien, b. al menos un fármaco del grupo A en monoterapia y uno del grupo A en combinación con un tratamiento diferente de los que figuran en el grupo B.	
Fármacos del grupo A	Fármacos del grupo B
Olanzapina (10-20 mg/día) y fluoxetina (20-60 mg/día)	Lamotrigina (200-400 mg/día).
Quetiapina (300-600 mg/día)	Valproato (1000-2000 mg/día).
Lurasidona (37-148 mg/día)	Litio (alcanzando una litemia de al menos 0.8 mEq/L)
Lamotrigina (200-400 mg/día)	

2. TBRT-depresión

2.1. Tratamientos farmacológicos

2.1.1. Pramipexol

Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados han demostrado la mayor eficacia de pramipexol sobre placebo como estrategia de potenciación en aquellos pacientes con TBRT-depresión, con una tasa de respuesta superior al 60 % (Zarate et al., 2004; Goldberg et al., 2004). Estos han sido incluidos en un metaanálisis, en el que se observó una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (OR = 10.2) (Fornaro et al., 2020). La administración de este principio activo con acción agonista dopaminérgica requiere el monitoreo de efectos adversos conductuales, ya que su uso se asocia con una probabilidad mayor de presentar ludopatía (OR = 3.2) (Wolfschlag et al., 2021).

2.1.2. Armodafinilo

Un estudio con 24 pacientes ha evaluado la eficacia y la tolerabilidad de armodafinilo en una dosis de 200 mg/día (Calabrese et al., 2014), con una tasa de respuesta del 30 %, la cual no ha diferido de la obtenida con placebo (31 %) en un total de 199 personas. Así, la administración de este principio activo no se considera una estrategia farmacoterapéutica de utilidad.

2.1.3. Modafinilo

La administración de modafinilo en dosis que oscilan entre 100-200 mg/día (174.2 mg en promedio) en forma concomitante al tratamiento con antidepresivos, litio, antipsicóticos de segunda generación, valproato, carbamazepina o lamotrigina ha demostrado mejorar la sintomatología depresiva, con una tasa de respuesta del 44 % versus 23 % con placebo (Frye et al., 2007).

2.1.4. Ketamina y esketamina

Esketamina spray nasal fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en marzo de 2019 y para la depresión con alto riesgo suicida en agosto de 2020. Sin embargo, en los cuatro ensayos que sustentan su aprobación, padecer TB ha sido utilizado como criterio de exclusión (Popova et al., 2019; Daly et al., 2019; Fu et al., 2020; Ionescu et al., 2021). De este modo, la información favorable para esketamina en el abordaje de la depresión bipolar se limita a reportes de casos (Skrpitschak et al., 2021).

Pese a no contar con la aprobación por parte de la FDA, la evidencia de ketamina administrada por vía endovenosa en el tratamiento de la depresión es promisoriosa. Un metaanálisis sobre 24 estudios (n = 1.887) ha dado cuenta de que la utilización de este principio activo exhibiría, en comparación con esketamina nasal, una mejor tasa de respuesta global (RR = 3.01 versus RR = 1.38) y una mejor tasa de remisión (RR = 3.7 versus RR = 1.47), al mismo tiempo que ostenta una menor tasa de abandono del tratamiento (RR = 0.76 versus RR = 1.37) (Bahji et al., 2021). En lo que concierne específicamente a la utilidad de ketamina en la TBRT-depresión, se observan dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados con diseño cruzado (es decir, los participantes se exponen a dos intervenciones, pero el orden en que lo hacen es aleatorio), de 6 semanas de duración, que exhiben una reducción significativa de la signo-sintomatología depresiva (Díaz Granados et al., 2010; Zarate et al., 2012). En 2020, Fornaro y colaboradores han conducido un metaanálisis de estos estudios en el que se registró un alto *odd* de respuesta (OR = 10.682) en comparación con placebo y al día 1 post-exposición. No obstante, esta respuesta desaparecía tras dos semanas de iniciado el tratamiento.

Ketamina administrada en forma endovenosa se presenta como una estrategia novedosa, segura y eficaz en el abordaje de la depresión bipolar resistente al tratamiento. Su adicional propiedad antisuicida y la rapidez de su acción terapéutica la ubican en el primer nivel de recomendación en aquellos casos de resistencia al tratamiento.

2.2. Tratamientos instrumentales

2.2.1. Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC), utilizada en psiquiatría desde 1930, continúa siendo una práctica altamente efectiva en la actualidad, incluso en casos de depresión resistente al tratamiento (Petrides et al., 2011). En este sentido, el Consortium for Research in ECT (CORE por sus siglas en inglés) reportó una tasa de remisión del 75 % entre 217 pacientes que completaron un curso corto de TEC en un episodio depresivo agudo, la que se sostuvo hasta en un 65 % de los pacientes en la cuarta semana (Husain et al., 2004).

Por otro lado, una revisión sistemática de 118 estudios con 1.144 pacientes exhibió un tamaño de efecto de TEC de 0.8 (es decir, más efectivo que el tratamiento farmacológico) (The UK ECT Review Group, 2003).

Aunque se ubica en una segunda línea de recomendación en el abordaje de la depresión bipolar, la TEC debería ser considerada como una opción terapéutica prioritaria en casos de depresión severa con riesgo suicida, catatonía o depresión psicótica (Yatham et al., 2018). Pese a la vasta información que da cuenta de su eficacia, su tasa de prescripción varía a lo largo del mundo (Pippard et al., 1992; Hermann et al., 1995), ya sea por cuestiones que erróneamente se atribuyen a su seguridad –y se vinculan particularmente con el desconocimiento por parte de los propios profesionales de la salud– así como por la existencia de un sesgo ideológico que carece de un verdadero sustento científico (Ithman et al., 2018). En efecto, no existen contraindicaciones completas para su utilización y puede ser aplicada en mujeres embarazadas y adultos mayores ya que ha demostrado altos niveles de eficacia (Lambritchs et al., 2022; Rose et al., 2020). No obstante, personas con enfermedades cardíacas descompensadas (infarto, arritmias) o cerebrovasculares (ACV o hemorragia cerebral reciente) o individuos que padecen incremento de la presión intracraneal tienen un riesgo adicional de presentar complicaciones. En estos últimos casos, se requiere una completa

evaluación clínica y neurológica antes de implementar esta terapéutica (Task Force, 2001).

En el tratamiento de la depresión bipolar, la TEC se aplica 2 a 3 veces por semana hasta 6 a 18 sesiones en total, bajo anestesia, con relajación muscular, monitoreo del funcionamiento cardiológico y con lecturas de EEG que tienen medidas cuantitativas muy precisas de las características de las crisis desencadenadas, pudiendo ajustar así el estímulo necesario y controlar efectivamente la calidad de la convulsión (APA, 2002).

Dadas las dificultades metodológicas para comparar la TEC con un placebo, tres estudios han cotejado su eficacia aguda en pacientes con trastorno depresivo mayor y depresión bipolar. A este respecto, los resultados no hallaron diferencias significativas en la tasa de respuesta alcanzada (Bailine et al., 2010; Medda et al., 2009; Sienaert et al., 2009). Por otro lado, Schoeyen y colaboradores (Schoeyen et al., 2014) han documentado una respuesta superior –y de un modo más rápido– de este tratamiento en comparación con el algoritmo farmacológico habitual. Finalmente, la TEC se presenta como un tratamiento de mantenimiento de utilidad en la prevención de hospitalizaciones (Madero et al., 2022).

Este consenso recomienda el uso de la TEC en las siguientes ocasiones:

- Depresión bipolar resistente al tratamiento.
- Depresión con síntomas catatónicos.
- Depresión con síntomas psicóticos.
- Depresión con ideación suicida aguda.
- Depresión en el embarazo.
- Antecedente de buena respuesta a la electroconvulsivoterapia.
- Rápido deterioro del estado físico.
- Intolerancia al uso de fármacos.
- Manía resistente al tratamiento.

2.2.2. Estimulación magnética transcraneal

La eficacia de este tratamiento instrumental no invasivo es aún controversial: mientras que Fitzgerald y colaboradores (Fitzgerald et al., 2016) no han demostrado utilidad de este abordaje terapéutico, se publicó recientemente un estudio –con un tamaño muestral pequeño, de 29 pacientes– que describió a la estimulación magnética transcraneal como un tratamiento seguro y eficaz (Zengin et al., 2022). En este marco, es evidente que se requerirá una mayor cantidad de estudios para alcanzar conclusiones más certeras respecto de la utilidad de esta herramienta.

Tabla 2. Estrategias para la DBPT

Recomendación	Agente de combinación (dosis)	Nivel de evidencia
Primera línea	TEC (12-18 sesiones) Ketamina (0,5 mg/kg, múltiples dosis intravenosas) ^a	Nivel 1
Segunda línea	Estimulación magnética transcraneal Pramipexol (adj) (0.75 mg-1.5 mg/día) Modafinilo (adj) (100-200 mg/día)	Nivel 2
Tercera línea	Esketamina (56-84 mg, múltiples dosis inhaladas)	Nivel 3

Nota. ^a no se recomienda la utilización de armodafinilo; adj: tratamiento adjunto.

3. TBRT-manía

3.1. Tratamiento farmacológico

3.1.1. Clozapina

Clozapina ha demostrado ser un fármaco con propiedades estabilizadoras del ánimo (Suppes et al., 2003), además de exhibir una alta utilidad en el manejo del TBRT, reduciendo significativamente el número de hospitalizaciones, el tiempo de internación, la suicidabilidad y la coprescripción de otros psicofármacos (Nielsen et al., 2012). Un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 67 pacientes con TBRT-manía evidenció la mayor eficacia de la titulación rápida de clozapina sobre la titulación lenta, sin diferencias significativas en el perfil de efectos adversos (Ítfeni et al., 2014).

3.2. Tratamientos instrumentales

3.2.1. Terapia electroconvulsiva

Doce estudios controlados y aleatorizados (n = 863) fueron metaanalizados, observándose que la combinación de la TEC con el tratamiento farmacológico produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa, siendo su tolerabilidad similar a la aproximación farmacoterapéutica (Zhang, 2021).

Tabla 3. Estrategias para la manía resistente al tratamiento

Recomendación	Agente de combinación (dosis)	Nivel de evidencia
Primera línea	TEC (12-18 sesiones)	Nivel 1
Segunda línea	Clozapina (titulación rápida)	Nivel 2

II. Tratamiento de las mujeres con TB en el período perinatal

I. Introducción

Desde el punto de vista clínico, el tratamiento de los TB durante el período perinatal constituye un verdadero reto, y con el objetivo de cuidar la salud integral de la mujer y la de sus hijos, tanto en el corto como en el largo plazo, se requieren decisiones terapéuticas complejas. En este contexto, las medidas destinadas a mantener, discontinuar o modificar tratamientos de los TB en este período particular deben evaluarse caso a caso y es necesario que estén apoyadas en la interpretación adecuada de la evidencia científica, en los antecedentes clínicos y en la situación vital de cada mujer.

El período perinatal se asocia con un mayor riesgo de recurrencias o de inicio de los TB (Masters et al., 2022). Así, los estudios muestran que mantener el tratamiento estabilizador durante la gestación y el posparto es efectivo en la prevención de recurrencias (Salim et al., 2018; Wesseloo et al., 2016). Por el contrario, la discontinuación de los tratamientos eutimizantes –particularmente aquellos que se llevan a cabo de manera rápida– se asocia con recaídas más tempranas durante el embarazo (Larsen y Saric, 2017; Viguera et al., 2007). Las recurrencias de los TB pueden implicar riesgos biológicos y psicosociales que atentan contra la salud y el bienestar materno fetal y que, por lo tanto, justifican frecuentemente la utilización de tratamientos farmacológicos (Clark y Wisner, 2018).

Por otra parte, el embarazo en los TB se ha asociado más frecuentemente con evoluciones obstétricas y neonatales adversas como partos prematuros, cesáreas, hipertensión y diabetes gestacional, hemorragias obstétricas y recién nacidos pequeños o grandes para la edad gestacional (Batt et al., 2022; Clark y Wisner, 2018; Rusner et al., 2016).

2. Período preconcepcional

La intervención y asesoramiento de los profesionales de la salud en el período previo a la concepción es clave para mejorar y garantizar el estado general de una mujer diagnosticada con TB que proyecta un embarazo y que eventualmente atravesará por un período posparto: la cesación tabáquica y de consumo de sustancias o alcohol, la incorporación de hábitos de vida saludables y la suplementación preconcepcional con ácido fólico son medidas importantes en este período. Como se detallará más adelante, dado que valproato no debe ser usado en el embarazo, para las mujeres

que lo planifiquen y aún estuvieran en tratamiento con este fármaco, es necesario contemplar alternativas terapéuticas de mayor seguridad reproductiva (Medicines Agency, 2018).

La planificación de los embarazos en las mujeres con TB es fundamental. Así, el primer paso consiste en realizar una evaluación detallada del estado actual y conocer los antecedentes clínicos y terapéuticos más relevantes. Con el objetivo de proyectar un tratamiento óptimo para el embarazo y el período posparto, se discutirá con la mujer sobre el perfil de seguridad reproductiva de los fármacos que utiliza, las posibles alternativas terapéuticas, los riesgos de recaída asociados a la discontinuación del tratamiento y sus preferencias como paciente. En este marco, es muy frecuente que las decisiones terapéuticas durante el período perinatal requieran el diálogo y la planificación conjunta con profesionales de otras especialidades médicas vinculadas a la salud maternoinfantil.

En aquellas mujeres que llevan períodos prolongados de eutimia, con antecedentes de recaídas leves y que quieren cursar su embarazo sin tratamiento farmacológico, es posible iniciar la reducción progresiva de la administración de medicamentos durante el período preconcepcional junto con un monitoreo cercano de la evolución clínica (Sharma et al., 2020; Yatham et al., 2018).

Asimismo, en aquellas mujeres que no logran períodos prolongados de eutimia, o registran antecedentes de episodios severos, recurrencias asociadas a la disminución o retiro de fármacos y/o que prefieren no discontinuar su tratamiento, es recomendable mantener el régimen farmacoterapéutico para el TB (Clarck, 2018; Sharma et al., 2020). Se priorizará, de ser posible, la prescripción de fármacos que combinen eficacia conocida para el tratamiento de cada mujer con el mejor perfil de seguridad reproductiva. En relación con esto, la elección de principios activos con mayor evidencia de seguridad embriofetal y obstétrica, en monoterapia y en las menores dosis que sean efectivas, son recomendaciones fundamentales para la prescripción perinatal.

A continuación se resume información tanto de las aproximaciones farmacoterapéuticas como de la TEC durante el período perinatal. No obstante, cuando se prescriban tratamientos durante este período, será necesario revisar si existen actualizaciones en la evidencia publicada de relevancia clínica posteriores a la redacción de este documento.

2.1. Litio

El uso de litio en el primer trimestre de embarazo se ha asociado a un pequeño aumento de riesgo de malformaciones cardíacas, que ocurre con una prevalencia de aproximadamente 1.2 % (Fornaro et al., 2020). Actualmente, este riesgo es significativamente menor que el estimado en los primeros estudios publicados. La evidencia presente sugiere un riesgo para malformaciones cardíacas dosis-dependiente, encontrándose un aumento estadísticamente significativo con dosis mayores a 900 mg/día (Patorno et al., 2017). El litio puede asociarse con complicaciones obstétricas y neonatales (Fornaro et al., 2020; Newport et al., 2005; Poels et al., 2020). Sin embargo, no se han observado alteraciones en el desarrollo neuromadurativo de niños y adolescentes expuestos a este fármaco *in utero* (Poels et al., 2018; Poels et al., 2022).

Para las mujeres que logran la eutimia exclusivamente con litio, la reducción cuidadosa de la dosis –tanto en el primer trimestre como en el periparto– puede ser una estrategia terapéutica siempre y cuando estos ajustes no impliquen riesgos significativos de desestabilización de la enfermedad (Fornaro et al., 2020). Además, el litio puede presentar variaciones plasmáticas significativas a lo largo del embarazo (Molenaar et al., 2021; Wesseloo et al., 2017).

De acuerdo con la evidencia actual, los investigadores sugieren: a) controles con frecuencia mensual hasta la semana 33 de gestación; y b) controles con frecuencia semanal a partir de la semana 34 (Wesseloo et al., 2017). Luego del nacimiento, se recomienda el reajuste a las dosis previas al embarazo y litemias de control con una frecuencia semanal en las primeras dos semanas posparto (Clark et al., 2022).

2.2. Anticonvulsivantes

El uso de valproato en el embarazo debe evitarse y queda exclusivamente reservado para mujeres con TB que no respondieron de forma adecuada a otros tratamientos de mayor seguridad reproductiva (Baldwin y Wieck, 2018). En efecto, la exposición embrionaria a valproato durante el primer trimestre ha mostrado un riesgo significativamente aumentado y dosis-dependiente de malformaciones mayores tales como alteraciones en el cierre del tubo neural, cardíacas, craneofaciales, esqueléticas y de extremidades (Cohen et al., 2022; Vajda et al., 2019; Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016). Asimismo, la exposición *in utero* a valproato se ha asociado con un mayor riesgo de alteraciones

en el neurodesarrollo (por ejemplo, trastornos del desarrollo, dificultades de aprendizaje y menor cociente intelectual) en niños (Bromley et al., 2014; Coste et al., 2020; Cummings et al., 2011; Daugaard et al., 2020).

Por otra parte, existen controversias sobre si el uso de ácido fólico preconcepcional y durante el primer trimestre, aun en dosis de 5 mg/día, es eficaz en la prevención de malformaciones neurológicas asociadas a la utilización de valproato prenatal (Ban et al., 2015; Patel et al., 2018; Reynolds y Green, 2020).

Si bien carbamazepina presenta un perfil de menor riesgo reproductivo que valproato, también se la ha vinculado con una frecuencia aumentada de malformaciones –mayores y menores– en individuos expuestos *in utero* durante el primer trimestre en comparación con controles sanos, mujeres con epilepsia no tratada o mujeres tratadas con lamotrigina o levotiracetam (Thomas et al., 2021; Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016).

En relación al neurodesarrollo infantil, las investigaciones muestran que carbamazepina en monoterapia antiepiléptica presenta un perfil favorable comparado con la exposición prenatal a valproato en monoterapia, a valproato en politerapia o a carbamazepina en politerapia (Adams et al., 2022; Coste et al., 2020). Por último, carbamazepina requiere monitoreo de los valores plasmáticos y eventuales ajustes de dosis a lo largo del embarazo y el posparto (Pennell et al., 2022).

La evidencia actual no muestra asociación entre el uso de lamotrigina en el primer trimestre y malformaciones mayores (Pariante et al., 2017; Weston et al., 2016). No se han observado síndromes neonatales, complicaciones obstétricas o impacto en el desarrollo psicomotor de los lactantes y niños expuestos *in utero* a este fármaco (Cohen-Israel et al., 2018; Coste et al., 2020; Pariante et al., 2017). Los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden disminuir significativamente desde los primeros meses de embarazo por aumento del metabolismo y, en ocasiones, se requiere de la duplicación de las dosis respecto de las utilizadas con anterioridad (Clark et al., 2013). Por tanto, el dosaje de lamotrigina preconcepcional y a lo largo del embarazo tiene valor en el seguimiento clínico perinatal (Besag et al., 2021). Asimismo, se regresará a las dosis pregestacionales luego del nacimiento en aquellas mujeres que requirieron un ajuste de dosis durante el embarazo (Clark y Wisner, 2018).

2.3. Antipsicóticos

La mayor parte de los estudios sobre riesgo de malformaciones congénitas asociados al uso de antipsicóticos atípicos (APAT) no muestran un aumento de riesgo

significativo o consistente de malformaciones (Huybrechts et al., 2016; Viguera et al., 2021; Yakuwa et al., 2022). El uso de este grupo de fármacos –especialmente olanzapina y quetiapina– (Heinonen et al., 2022a), se ha asociado con mayor riesgo de diabetes gestacional y complicaciones neonatales (Ellfolk et al., 2020). Los estudios sobre riesgo de teratogenia neuroconductual sugieren que los antipsicóticos no representan un riesgo mayor de alteraciones cognitivas o del desarrollo cuando se consideran en el análisis variables confundidoras y la severidad de la exposición a la enfermedad mental (Andrade, 2022; Straub et al., 2022).

2.4. Terapia electroconvulsiva

La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de la TEC durante el embarazo está reunida en cinco revisiones sistemáticas. Cuatro de esos documentos concluyen que la TEC es un tratamiento de bajo riesgo para la salud embriofetal (Anderson y Reti, 2009; Calaway et al., 2016; Leiknes et al., 2015; Miller, 1994; Pompili et al., 2014).

A su vez, una revisión de revisiones y una metarvisión apoyan la seguridad y la efectividad de la TEC (Coshal et al., 2019) y educan en la interpretación clínica de la evidencia actual (Sinha et al., 2017). Las indicaciones de primera línea para este procedimiento durante el embarazo son: a) episodios depresivos severos; b) episodios mixtos y maníacos severos; c) catatonia y d) episodios en los que la salud física materna o embriofetal esté en grave riesgo (Royal College of Psychiatrists, 2017).

Además, la TEC durante el embarazo requiere de: a) adaptaciones técnicas debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante este período; y b) un abordaje multidisciplinario que incluya el cuidado obstétrico y embriofetal (Rose et al., 2020; Ward et al., 2018).

3. Embarazo

El embarazo en los TB requiere un monitoreo clínico cercano de la sintomatología psiquiátrica y de los tratamientos prescritos. La detección temprana de síntomas es fundamental para indicar medidas higiénicas o realizar ajustes farmacológicos que prevengan o reduzcan el riesgo de exposición de la mujer embarazada a los episodios de la enfermedad.

Ante un embarazo confirmado durante el tratamiento de mantenimiento de una paciente con TB, se considerarán las posibles modificaciones o ajustes de dosis específicos según el trimestre en curso. A su vez, se planificarán los estudios complementarios prenatales recomendados.

Fármacos como el litio, la lamotrigina, la quetiapina y el aripiprazol (Clark et al., 2013; Wesseloo et al., 2017; Westin et al., 2018) han mostrado variaciones plasmáticas por cambios fisiológicos del embarazo. Por lo anterior, es importante el monitoreo de aparición de síntomas secundarios a los cambios plasmáticos del tratamiento (por ejemplo, de las concentraciones plasmáticas de litio y lamotrigina).

Los trastornos en el sueño, que son frecuentes en el embarazo, merecen especial atención clínica en las mujeres con TB. Por un lado, la alta frecuencia de insomnio durante el embarazo puede dificultar la correcta identificación del inicio de una recurrencia de TB. Por otra parte, la privación de sueño es un desencadenante de episodios de la enfermedad.

En caso de que un episodio de TB ocurra en el embarazo, se aconseja valorar en forma conjunta los siguientes elementos: a) las recomendaciones de este Consenso para el manejo de los episodios; b) los antecedentes personales de tratamientos eficaces en el pasado; c) la información actualizada sobre la seguridad reproductiva de los fármacos; y d) las condiciones obstétricas de cada caso. En estas situaciones clínicas, las decisiones terapéuticas requieren una comunicación fluida y el trabajo en colaboración con los otros profesionales que atienden la salud materna y se definirán luego de una discusión en profundidad que incluya a la mujer y su entorno familiar.

4. Posparto

El posparto es un período de riesgo aumentado tanto de recurrencias como de inicio de los TB (Conejo-Galindo et al., 2022; Masters et al., 2022; Wesseloo et al., 2016). Un metaanálisis de 37 estudios estimó un riesgo de recurrencia en el posparto para las mujeres sin tratamiento farmacológico de 66 % y para las mujeres con tratamiento preventivo de 23 % (Wesseloo et al., 2016). La psicosis posparto, una emergencia psiquiátrica, es más frecuente entre las mujeres con TB que en la población general (Sharma et al., 2022). Asimismo, el riesgo de hospitalización psiquiátrica está aumentando en el primer mes posparto (Munk-Olsen et al., 2009, 2012). De hecho, los episodios afectivos ocurren frecuentemente próximos al nacimiento. Se ha observado que el 90 % de episodios maníacos y el 60 % de los episodios depresivos inician en las seis primeras semanas posnatales (di Florio et al., 2013). Las recurrencias puerperales en embarazos subsiguientes alcanzan al 50 % de las mujeres, pero también ocurren en un tercio de las mujeres sin antecedentes de episodios en el posparto (di Florio et al., 2018).

Por un lado, los factores de riesgo clínicos identificados para sufrir recurrencias de TB en el posparto son: a) menor edad de inicio del TB; b) enfermedad temprana; c) antecedentes familiares de TB; d) episodios prolongados o recientes de TB; e) antecedentes de hospitalizaciones por salud mental fuera del período perinatal; f) episodios de TB durante el embarazo; y g) antecedentes de episodios posparto. Por el otro, los factores de riesgo obstétricos para sufrir una recurrencia de TB en el posparto son: a) complicaciones obstétricas; b) nacimiento de un recién nacido vivo (comparado con abortos espontáneos o inducidos); y c) embarazos no planificados (Conejo-Galindo et al., 2022).

Los episodios afectivos en el posparto pueden ser severos y están vinculados con riesgo de suicidio e infanticidio. Además, las hospitalizaciones de causa psiquiátrica son frecuentes (Munk-Olsen et al., 2012). Aunque habitualmente se hace foco en los riesgos y las consecuencias de los episodios maníacos, de depresiones psicóticas o de psicosis en el posparto, también debe considerarse el efecto deletéreo de los episodios depresivos de menor gravedad que pueden afectar negativamente el vínculo maternofilial y el desarrollo infantil (Rogers et al., 2020).

4.1. Manejo terapéutico de los TB en el posparto

Dado que, a pesar del tratamiento, las recaídas de TB en el posparto son frecuentes (Wesseloo et al., 2016), la psicoeducación a la mujer y sus familiares y el monitoreo psiquiátrico frecuente están recomendados. Así, se debe promover el descanso nocturno de una madre o de un padre con TB, prevenir la privación de horas de sueño en general y estimular el apoyo tanto en la alimentación nocturna como en las tareas de cuidado de un recién nacido y lactante (Clark y Wisner, 2018).

En caso de que la mujer cursara el embarazo sin medicación, se sugiere reiniciar el tratamiento inmediatamente luego del nacimiento, priorizando aquellos fármacos con antecedentes de eficacia individual y las recomendaciones de este Consenso adaptadas a las particularidades del período posparto. En los casos en los que se mantuvo el tratamiento en el embarazo, evaluar la necesidad de reajustar las dosis durante el posparto (Clark et al., 2022; Molenaar et al., 2021).

4.1.1. Tratamiento farmacológico de mantenimiento

El fármaco con más evidencia en la prevención de recurrencias posparto es el litio (Fornaro et al., 2020), mientras que la lamotrigina, la olanzapina y la quetiapina cuentan con evidencia limitada para la pre-

vención de episodios posparto (Uguz, 2020). En este escenario de alto riesgo de recurrencias y de evidencia limitada, el reinicio o la optimización del tratamiento farmacológico que haya sido efectivo anteriormente para una mujer puede constituir una posibilidad clínica razonable (Yatham et al., 2018).

4.1.2. Tratamiento farmacológico de episodios agudos

A pesar de la alta prevalencia de episodios agudos en el posparto de mujeres con TB, hay pocos estudios sobre el tema. Para el tratamiento agudo de episodios depresivos, la quetiapina cuenta con evidencia favorable pero limitada (Sharma et al., 2015). Además, se recomienda evitar el uso de antidepresivos porque se han asociado a virajes a la manía e inestabilidad anímica en el posparto (Sharma et al., 2020).

5. Lactancia

La lactancia materna en las mujeres con TB presenta el desafío de compatibilizar sus conocidos beneficios para el recién nacido con el cuidado de la salud mental materna. La lactancia exclusiva puede afectar significativamente el descanso nocturno materno, por lo que es esencial sumar colaboración de terceros en la alimentación nocturna (Sprague et al., 2020).

Entre los estabilizadores del ánimo, el valproato y la carbamazepina se consideran seguros y compatibles durante la lactancia, pero su uso está limitado en mujeres en edad reproductiva (Pacchiarotti et al., 2016). La lamotrigina suele considerarse compatible con la lactancia materna cuando se indica en dosis bajas y en recién nacidos a término y con buen peso (Yashima et al., 2021). En la actualidad, el litio se está contemplando como un fármaco compatible con la lactancia si se cumplen una serie de condiciones para la seguridad del lactante (Heinonen et al., 2022b; Imaz et al., 2021). Entre los antipsicóticos, la olanzapina y la quetiapina se consideran fármacos seguros para la lactancia materna y son los recomendados en primera línea (Pacchiarotti et al., 2016). La información sobre risperidona y aripiprazol es más limitada, y aún es insuficiente con lurasidona. Por último, la clozapina está contraindicada por el riesgo de ocasionar agranulocitosis al lactante (Uygur y Uygur, 2019).

6. Embarazos no planificados en mujeres con TB

Los embarazos no planificados (ENP) son eventos frecuentes en las mujeres con TB (Eroglu y Lus, 2020; Marengo et al., 2015), e incluyen las gestaciones no deseadas y aquellas que ocurren en un tiempo inadecuado

para la persona. Además, se vinculan con distintas consecuencias negativas no solo para la salud mental sino para el embarazo y el desarrollo de los hijos que fueron producto de esas gestaciones (Nelson et al., 2022). En el caso de las mujeres con TB, la ocurrencia de un ENP puede implicar la exposición embriofetal a fármacos de manera involuntaria (Desai et al., 2012) y/o la interrupción de tratamientos (Viguera et al., 2007).

La prevención de los ENP es la principal estrategia para evitar sus múltiples riesgos y consecuencias. Por eso, la inclusión del cuidado de la salud sexual y reproductiva, la discusión sobre proyectos de maternidad y, sobre todo, la elección de métodos anticonceptivos seguros, eficaces y aceptables deben ser parte del cuidado integral de la salud de una mujer con TB.

Dado que los métodos anticonceptivos no tienen una eficacia del 100 %, se recomienda prevenir la exposición de un ENP a fármacos con alto riesgo embriofetal. Debe evitarse la prescripción de valproato en mujeres en edad reproductiva dado el riesgo significativamente aumentado de malformaciones (Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016) y de teratogenia neuroconductual (Bromley et al., 2014; Daugaard et al., 2020). La prescripción de valproato en mujeres adolescentes y adultas debe quedar reservada a casos en los que no se cuenta con otra opción terapéutica eficaz de mayor seguridad reproductiva. Asimismo, las mujeres que reciban este fármaco deben estar debidamente informadas sobre los riesgos embriofetales en caso de embarazo, utilizar métodos anticonceptivos eficaces, dar su consentimiento informado para su uso y revisar periódicamente la necesidad de esta prescripción (Ward, 2018).

Ante la sospecha de un ENP, debe indicarse la evaluación ginecobstétrica urgente para confirmar el embarazo, las semanas de gestación y ofrecer asesoramiento sobre decisiones reproductivas y/o el manejo adecuado del embarazo. En el manejo del tratamiento psiquiátrico, cuando una mujer con TB se presenta con un ENP, es importante considerar que la interrupción o discontinuación rápida de tratamientos para los TB durante el embarazo se ha asociado con recurrencias tempranas durante el primer trimestre (Viguera et al., 2000; Viguera et al., 2007). Por lo antedicho, la decisión de discontinuar rápidamente, lentamente o mantener un tratamiento para TB debido a un ENP debe ser ponderada en conjunto con otros elementos clínicos y terapéuticos, tales como el perfil de riesgo reproductivo del esquema farmacoterapéutico en curso, la edad gestacional, la severidad de las

recurrencias, el riesgo asociado a la salud maternoembriofetal y las potenciales estrategias terapéuticas para el manejo de una recurrencia.

7. Salud sexual y reproductiva en las personas con TB

A menudo, la salud sexual y reproductiva de las personas con TB no recibe la atención clínica necesaria por parte de los profesionales de la salud mental. Sin embargo, distintos estudios poblacionales y de casos y controles han mostrado que los individuos diagnosticados con TB tienen mayor prevalencia de: a) VIH (Bauer-Staeb et al., 2017; Meadey Sikkema, 2007; Senn y Carey, 2008); b) infecciones de transmisión sexual (ITS) (Chen et al., 2018; Meade y Sikkema, 2007); c) ITS a repetición (Marengo et al., 2015a); d) ENP o embarazos interrumpidos voluntariamente (Marengo et al., 2015b); y e) conductas sexuales compulsivas (Varo et al., 2019).

Por esta razón, la evaluación interepisódica o en períodos de eutimia sobre el cuidado de la salud sexual debe ser parte de la evaluación integral de una persona con TB. Así, basándose en las necesidades de cada paciente, puede ofrecerse asesoramiento sobre prevención de ITS y ENP, derivación a profesionales idóneos para el cuidado de la salud sexual y reproductiva y facilitar el acceso a métodos anticonceptivos eficaces, seguros y aceptables.

La evidencia actual, que es limitada, encontró que los anticonceptivos orales, los dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel y la anticoncepción de depósito no se asociaron con un peor curso clínico de los TB comparado con mujeres que usaban anticoncepción no hormonal (Pagano et al., 2016). A su vez, es necesario considerar siempre la posible interacción entre la anticoncepción hormonal y el tratamiento psicofarmacológico. Por un lado, los fármacos con inducción enzimática (tales como carbamazepina, modafinilo y armodafinilo) pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que puede ser conveniente la evaluación especializada en planificación familiar para considerar el manejo de estas situaciones (Li et al., 2021; Robertson et al., 2000). Por otra parte, se ha observado que los anticonceptivos hormonales pueden reducir los niveles plasmáticos de lamotrigina (King et al., 2020; Öhman et al., 2008). Aunque existe una marcada variabilidad interindividual, puede ser necesario el ajuste de las dosis de este estabilizador del ánimo cuando se inicia o discontinúa la anticoncepción hormonal (Besag et al., 2021).

A pesar de ser un tema poco considerado en las investigaciones, los cambios en las prácticas y comportamientos sexuales, las disfunciones sexuales y la disminución en la satisfacción sexual son frecuentes en las personas con TB. Tanto la enfermedad (Dargél et al., 2022; Sørensen et al., 2017), las comorbilidades médicas (Malhi y Bell, 2022) como algunos esquemas farmacológicos para tratarla (García-Blanco et al., 2020; Montejo et al., 2018) pueden alterar los comportamientos, el funcionamiento y la experiencia sexual de los pacientes. Fomentar una discusión abierta y respetuosa sobre estos temas a lo largo del tratamiento permitirá evaluar estrategias terapéuticas que prevengan o reduzcan el riesgo de transmisión de ITS, de ENP y la posibilidad de mejorar la salud sexual de las personas con TB.

III. TB en la etapa infantojuvenil

I. Presentación clínica específica del TB en la etapa infantojuvenil

I.1. Generalidades

El TB en la población infantojuvenil (TBI) se presenta típicamente con cambios anímicos recurrentes que impactan de una manera manifiesta en la conducta de los pacientes y generan, en consecuencia, un significativo deterioro en su funcionalidad académica y familiar.

El TB pediátrico afecta el desarrollo normal y el funcionamiento psicosocial, y aumenta el riesgo de problemas conductuales, académicos, sociales y legales, así como de psicosis, de abuso de sustancias y de suicidio (Goldstein et al., 2017). Estos cambios anímicos, en más o en menos (es decir, manía, hipomanía o depresión), suelen ser excesivos y no corresponden a la etapa evolutiva propia de la edad del niño.

Si bien el DSM-5 establece que los criterios diagnósticos son prácticamente idénticos que en adultos, los grupos de investigación dedicados a la bipolaridad infantil coinciden en concluir que los períodos de oscilación anímica difieren en duración respecto de los de la adultez. Asimismo, la prevalencia del TBI es similar a la de los adultos (esto es, 1 % para el TB y 4 % para el espectro bipolar) (Rizvi et al., 2014). A este respecto, un metaanálisis sobre estudios epidemiológicos a lo largo del mundo ha demostrado que, desde 1985 a 2007, la prevalencia de esta patología es del 1.8 % (n = 16.222, entre individuos de 7 a 21 años) (Van Meter et al., 2011).

Como se mencionó, el DSM-5 y el ICD-11 (International Classification of Diseases 11th Revision) recomiendan la utilización de las mismas definiciones de estados de ánimo y síntomas tanto para el diagnóstico

en la población pediátrica como en la de adultos. Sin embargo, la mayoría de los síntomas del TBI están relacionados fundamentalmente con la desregulación del estado de ánimo, de la conducta y un incremento de los niveles de energía (Kowatch et al., 2002). En efecto, la presentación clínica del TBI no suele ser tan clara y en un gran porcentaje de casos, previamente a arribar al diagnóstico certero de esta patología, los pacientes son diagnosticados con trastorno por déficit de atención (27.2 %), trastorno depresivo (46.5 %) o trastorno de conducta disruptiva (36.7 %) (Olfsson et al., 2009). Lamentablemente, esto se traduce en una postergación en el tiempo para iniciar el abordaje específico.

Sin lugar a dudas, el Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) –que abarcó a 364 pacientes–, es uno de los estudios prospectivos de referencia que evidenció gran parte de las características de la bipolaridad infantojuvenil. Según este documento, los primeros episodios en pacientes mayores de 12 años fueron generalmente depresivos, mientras que aquellos menores de 12 años tenían más probabilidades de presentar síntomas subsindrómicos maníacos/hipomaníacos como cuadro de inicio (Birmaher et al., 2009).

En los últimos años ha habido un aumento sustancial del diagnóstico de los trastornos del ánimo en espacios clínicos. No obstante, respecto de su epidemiología, la prevalencia se mantiene estable. Esto se vincula parcialmente con las características –a veces poco claras– de presentación de los cuadros conductuales infantojuveniles y con la consecuente confusión al momento de diagnosticar.

1.2. Clasificación de los TB en la infancia y en la adolescencia

Del mismo modo que en los adultos, la clasificación de los TB se divide en: a) TB I; b) TB II; c) ciclotimia; d) TB y trastornos relacionados inducidos por sustancias o medicamentos; y e) desorden bipolar no especificado. Por último, en niños y adolescentes, el DSM-5 describe el desorden disruptivo del humor (*disruptive mood dysregulation disorder* o DMDD) dentro del capítulo de trastornos depresivos, cuadro que había sido definido previamente por Ellen Liebenflut como desregulación severa del humor (*severe mental disorder* o SMD).

Un metaanálisis de 20 estudios que incluyó 2.226 jóvenes ha demostrado que los síntomas más frecuentes en la manía pediátrica fueron: a) aumento de energía (79 %); b) irritabilidad (77 %); c) labilidad emocional (76 %); d) distracción (74 %); e) actividad dirigida a un objetivo (72 %); f) estado de ánimo eufórico (64 %); g) taquialia (63 %); h) hiperactividad (62 %); i) pensamientos acelerados (61 %); j) juicio alterado (61

%); k) grandiosidad (57 %); l) risa inapropiada (57 %); m) disminución de la necesidad de dormir (56 %); y n) fuga de ideas (54 %). Además, se concluyó que las tasas de síntomas fueron heterogéneas entre las distintas muestras (Van Meter et al., 2016).

1.3. Curso del TB en niños y adolescentes

Las condiciones del espectro bipolar en los niños generan un alto nivel de deterioro funcional y presentan un elevado riesgo de conversión a TB I y TB II en la evolución. Estudios a largo plazo, tales como el COBY y el relacionado con el artículo que alude al *Prepubertal and Early Adolescent Bipolar disorder Phenotype* (PEA-BP) (Geller et al., 2008; Birmaher et al., 2009), plantean que el diagnóstico de TB se mantiene estable entre los 4 y los 8 años, y que las formas clínicas son muy semejantes a las de los adultos. En comparación con estos últimos, los jóvenes con TB tienen más síntomas mixtos, más cambios en la polaridad del estado de ánimo en breves períodos de tiempo (es decir, cicladiones ultradianas), son frecuentemente más sintomáticos y parecen tener un peor pronóstico.

El curso, las características clínicas y las comorbilidades del TB en niños y adolescentes son, en muchos aspectos, similares a los de los adultos.

La prevalencia de intentos de suicidio en la población bipolar de inicio infantil es aproximadamente del 20 %. Durante el tiempo que se siguió a los participantes del estudio COBY se constató que aproximadamente el 50 % de los pacientes había tenido pensamientos suicidas o conductas relacionadas. Asimismo, quienes habían cometido intentos de suicidio tenían más probabilidades de historia de consumo comórbido de sustancias, trastorno de pánico, conducta autolesiva no suicida, antecedentes familiares de intento de suicidio, historial de hospitalización e historial de abuso físico y/o sexual (Goldstein et al., 2005).

El grupo de pacientes que inicialmente presentó un curso compatible con TB I resultó permanecer bajo ese fenotipo clínico; sin embargo, un 25 % de los individuos que primeramente se comportaron como TB II viró a TB I con la evolución hacia la adultez. El 38 % de los jóvenes con TB no especificado progresó a un diagnóstico de TB I o TB II (Axelson, 2011).

En la población infantojuvenil, el ciclado rápido se define como cuatro o más episodios distintos de manía, hipomanía o depresión mayor durante un período de 12 meses, con cada episodio delimitado por una remisión parcial o total durante al menos dos meses, o por un cambio en la polaridad. Tal como plantean Birmaher y Axelson, los ciclos rápidos son comunes en los jóvenes con TB (Birmaher y Axelson, 2022).

Un estudio longitudinal prospectivo que incluyó a jóvenes con TB encontró cambios frecuentes en la polaridad del estado de ánimo y determinó que, contrariamente a los adultos, estos pacientes habían pasado la mayor parte del tiempo del período de seguimiento en ciclos rápidos (Birmaher, 2009).

1.4. Comorbilidades más frecuentes

El TB de inicio infantil suele presentar altos porcentajes de comorbilidad. En tal sentido, es posible plantear una única comorbilidad o bien múltiples cuadros comórbidos (Birmaher, 2020). De hecho, la alta presencia de cuadros comórbidos en la infancia es justamente una de las causas que genera confusión y bajas tasas de diagnóstico en períodos tempranos de la enfermedad.

1.4.1. Trastorno de ansiedad

La tasa de prevalencia general de trastornos de ansiedad comórbidos en la infancia oscila entre el 40 y el 66 % en muestras clínicas. En efecto, la ansiedad suele anteceder al inicio del cuadro bipolar.

Los estudios de TB de inicio en la infancia informaron una mayor comorbilidad de trastorno de ansiedad generalizada (43 %) y de trastorno de ansiedad de separación (46 %), mientras que los estudios de inicio en la adolescencia informaron un mayor trastorno de pánico (20 %) y de ansiedad social (28 %) (Birmaher, 2020; Yapıcı-Eser et al., 2020).

1.4.2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El 50 % de los pacientes con TBI cursan con TDAH en forma comórbida, y es habitual que estos reciban el diagnóstico de TDAH antes que el de TB. Más aún, la sintomatología comórbida del TDAH antecede a la expresión del TBI.

1.4.3. Trastorno oposicionista desafiante

El trastorno oposicionista desafiante (TOD) es una comorbilidad frecuente que, de hecho, suele motivar la primera consulta familiar al profesional de la salud. En este sentido, el 40 % de los pacientes bipolares presentarán un TOD.

1.4.4. Trastorno de conducta

El trastorno de conducta se presenta con una prevalencia del 30 % en pacientes con TBI.

1.4.5. Abuso de sustancias

El abuso de sustancias suele ser una de las problemáticas comórbidas más frecuentes del TB en adolescentes: en mayores de 13 años, su prevalencia oscila entre el 20 y el 30 %, siendo muchas veces la puerta de entrada al diagnóstico de TB.

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes en la población infantojuvenil diagnosticada con TB

Patología comórbida	Porcentaje de comorbilidad con TBI	Otras características
Trastorno de ansiedad	40-66 %	Suelen presentarse antes del inicio del TB
TDAH	50 %	Los síntomas de TDAH preceden a los de TB
TOD	40 %	Suelen ser los síntomas que motivan a los padres a la consulta
Trastorno de conducta	30 %	
Abuso de sustancias	20-30 %	

2. Abordajes terapéuticos

2.1. Generalidades del tratamiento

El abordaje de los niños y los adolescentes con TB suele ser uno de los grandes desafíos para los profesionales de la salud que se especializan en patologías infantojuveniles. El diagnóstico requiere no solo de tiempo sino también de intervenciones interdisciplinarias. En general, la historia natural de estos niños comienza con severos trastornos de conducta, alta interferencia en el funcionamiento escolar y dificultades en el control del comportamiento por parte de los padres, lo que motiva la búsqueda de tratamientos con baja posibilidad de éxito o mejorías pasajeras que, en poco tiempo, fracasan.

El inicio del abordaje comienza en el mismo momento que se comunica el diagnóstico, a través de un enfoque contenedor y fundamentado en la empatía y la psicoeducación.

La psicoeducación familiar ha demostrado ser una estrategia de alto nivel de efectividad en el TBI, incluso en los cuadros que presentan comorbilidades. En relación a estos tratamientos, existen diferentes modelos propuestos con una eficacia demostrada cuando se asocia a otras intervenciones terapéuticas.

Se ha confirmado que la psicoterapia psicoeducativa multifamiliar (MF-PEP, por sus siglas en inglés), mejora los síntomas del estado de ánimo de los niños, aumenta el conocimiento de los padres sobre los síntomas de los trastornos del estado de ánimo, mejora las interacciones familiares y optimiza el uso de los servicios de salud.

Según algunos autores (Fristad y Roley-Robers, 2019), la terapia cognitivo-conductual (TCC) con el paciente mostró una eficacia moderada. Lo propio

se puede afirmar de la terapia dialéctico-conductual (TDC) (Fristad y Pherson, 2014).

Las intervenciones psicosociales que involucran a las familias, la psicoeducación y las habilidades de manejo del afecto para el niño pueden ofrecer un beneficio adicional a la farmacoterapia.

2.2. Tratamiento farmacológico

En primer lugar, es importante destacar que la cantidad de estudios vinculados con el tratamiento farmacológico infantojuvenil es muy inferior respecto del volumen de investigaciones sobre el abordaje farmacoterapéutico de adultos bipolares. Por ello, la mayoría de los patrones de tratamiento infantojuveniles se homologan con los de los adultos.

En el abordaje infantojuvenil, se debe considerar la existencia de dos posibilidades: a) el tratamiento agudo; y b) el tratamiento de mantenimiento o a largo plazo.

En muchas situaciones, el inicio del tratamiento específico llega luego de varios tratamientos inespecíficos con antipsicóticos o anticonvulsivantes para controlar síntomas de agresividad o de conducta disruptiva. En efecto, el cuadro agudo suele ser el momento de incorporación del paciente infantojuvenil al tratamiento específico.

Las fases del tratamiento deben seguir algunas premisas:

- Si el niño se encuentra en peligro o con conductas incontrolables, deberá ser hospitalizado. De lo contrario, el esquema seleccionado debe comenzar de forma ambulatoria.
- Primeramente se debe contemplar el tratamiento inicial en monoterapia, estableciendo un tiempo prudencial para aumentar la dosis o sumar un segundo fármaco. No obstante, y debido principalmente a la existencia de cuadros comórbidos, lo más habitual es la combinación de fármacos para lograr el control de los síntomas.
- Es fundamental fortalecer la adherencia farmacoterapéutica en niños y adolescentes ya que la tasa de abandono suele ser alta.

1. Manejo de la manía aguda

El grupo de fármacos de elección para el tratamiento de la manía aguda en pacientes infantojuveniles son los antipsicóticos atípicos (APAT), tales como aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Estos principios activos han demostrado una alta efectividad y una buena tolerancia en muchos estudios, inclusive en aquellos que incluyen esquemas de diseño aleatorizados y doble ciego (Goldstein et al., 2017).

El estudio TEAM (Treatment of Early Age Mania) ha demostrado que la risperidona es superior al litio y al divalproato (68 %, 35 % y 24 %, respectivamente) en el manejo de la manía aguda (Walkup et al., 2015).

En función de algunos estudios aleatorizados se puede esperar una reducción de los síntomas iniciales de manía aguda en más del 50 % de los pacientes y una remisión que oscila entre el 25 y el 70 % (Axelson, 2021).

2. Manejo de la manía resistente

Si no hubiera respuesta luego de dos o tres intervenciones con diferentes antipsicóticos, se sugiere la utilización de litio. Este principio activo ha demostrado efectividad en un estudio doble ciego contra placebo y una importante superioridad en el control de los síntomas de la manía aguda (Findling et al., 2015).

Por otro lado, si la respuesta a los antipsicóticos ha sido parcial, se sumará el litio al esquema establecido. Finalmente, en aquellos que han demostrado baja o nula respuesta a los APAT, Axelson sugiere disminuir su dosis en el término de una o dos semanas y suspender el litio mientras se suspende el antipsicótico.

Los ensayos colaborativos de litio (Collaborative Lithium Trials o CoLT), un proyecto patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés), se diseñaron para examinar las estrategias de dosificación, la farmacocinética y la seguridad, así como la eficacia a corto y largo plazo del litio en jóvenes cuya edad oscilaba entre 7 y 17 años (Findling et al., 2008). El grupo de investigadores del CoLT informó que en un ensayo a corto plazo de 8 semanas, el litio fue más efectivo que el placebo para reducir los síntomas maníacos en pacientes infantojuveniles con TBI que experimentaron episodios mixtos o maníacos (Findling et al., 2008).

El litio está aprobado por la FDA para niños a partir de los 12 años. La dosis inicial debe ser de 30 mg/kg/día, dividido en dos o tres tomas diarias. Otra opción sería: a) comenzar con 300 mg, dos veces al día, en niños de menos de 30 kg; o b) comenzar con 300 mg, tres veces al día, en niños de más de 30 kg en situaciones de urgencia. Si la situación no es urgente, se sugiere iniciar con 150 mg por la noche y luego incrementar la dosis entre 150-300 mg, según tolerancia y situación clínica (Axelson, 2021; Geller et al., 1998; Kowatch et al., 2000).

Las concentraciones séricas de litio se cuantifican después de la primera semana de tratamiento y las dosis se deberían aumentar a 300 mg/día, cada cuatro a siete días, según la respuesta, la tolerabilidad y

la litemia del paciente. A este último respecto, la concentración sérica objetivo debería oscilar entre 0.6-1.4 mEq/L (es decir, entre 0.6-1.4 mmol/L).

3. Pacientes con manía refractarios

Se define de este modo a los pacientes que no respondieron a la monoterapia con antipsicóticos ni a la monoterapia con litio. En estas situaciones particulares, es necesario combinar el litio con un APAT y, en general, se buscará aquel antipsicótico que mejor respuesta dio en el primer intento. En aquellos pacientes que han recibido combinación de litio con un antipsicótico con respuesta insuficiente, este Consenso recomienda la sustitución del APAT, bajando paulatinamente la dosis de uno y subiendo la del nuevo.

En el estudio TEAM (Walkup et al., 2015) se demostró que la combinación de risperidona con litio fue más beneficiosa que la de risperidona con divalproato o litio más divalproato.

Otras combinaciones que han demostrado ser exitosas (Axelson, 2021) son: a) antipsicótico más antiepiléptico (divalproato o lamotrigina); y b) litio más antiepiléptico (divalproato, lamotrigina o carbamazepina).

Cabe destacar que quetiapina ha demostrado ser un fármaco efectivo y aprobado por la FDA para el tratamiento de la manía bipolar pediátrica en niños de 10-18 años, en una dosis de 400-800 mg (Srinivas et al., 2020; Pathak et al., 2013). Por último, en una muestra de adolescentes, se evaluó también la combinación de litio-quetiapina y litio-risperidona, y la información obtenida sugiere que ambos esquemas fueron igualmente efectivos para reducir los síntomas maníacos y los episodios mixtos en niños y adolescentes (Habibi et al., 2017).

4. Manía mixta

La manía mixta suele ser la presentación más frecuente en niños y, ante esta situación clínica, la FDA ha aprobado en 2018 la utilización de litio y los APAT como risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y asenapina para el tratamiento de estados maníacos y/o mixtos en adolescentes con TB (Findling y Chang, 2018).

5. Cicladores rápidos

A aquellos pacientes que presenten ciclación rápida – lo cual constituye una situación bastante frecuente en niños– se les debe prescribir, en primer lugar, APAT (tales como risperidona u olanzapina), que han demostrado efectividad en estos casos (National Collaboration Centre for Mental Health, 2014).

6. Manejo de la depresión bipolar aguda

Si bien la FDA y otras guías reconocidas sugieren como tratamiento de primera línea la combinación de fluoxetina con olanzapina, el grupo de expertos de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) en niños y adolescentes propone, como segunda opción, la utilización de lurasidona. En efecto, este fármaco está disponible en nuestro país, a diferencia de la combinación fluoxetina-olanzapina (Goldstein et al., 2017).

En cambio, Axelson y colaboradores concluyen que lurasidona está en la primera línea de tratamiento de la depresión bipolar aguda. La monoterapia con este principio activo se inicia con una dosis de 20 mg/día, administrada por la noche junto con la comida, durante una semana. Según su eficacia y tolerabilidad, lurasidona se titula –por ejemplo, 20 mg/día cada semana– hasta que el paciente responde o alcanza la dosis máxima de 80 mg/día (Axelson, 2021).

Si la respuesta a lurasidona no fuera satisfactoria, se recomienda la administración simultánea de un APAT (por ejemplo, aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona) con un IRSS (es decir, escitalopram, fluoxetina o sertralina). Por otro lado, Axelson sugiere que, ante una respuesta parcial a lurasidona, es posible potenciar su efecto con un IRSS.

Si bien en algún momento se pensó que la quetiapina en monoterapia podría ser una opción para tratar la depresión bipolar, varios estudios han demostrado que este fármaco no resultó ser superior al placebo en la población adolescente (Maneeton et al., 2017; Srinivas et al., 2020).

Finalmente, este Consenso establece que nunca deberá utilizarse un IRSS en monoterapia en el abordaje de la depresión bipolar. Sin embargo, su uso combinado con un estabilizador del humor sí está recomendado.

2.2.7. Fase de mantenimiento

Existen pocos estudios del tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares, de modo que, para la población infantojuvenil, la mayoría de las intervenciones se extrapolan de los estudios de adultos. Por lo tanto, es difícil proponer un fármaco de elección para el largo plazo. La lógica plantea que si un paciente se estabilizó con un tipo de fármaco en particular, este es el que debería sostenerse a largo plazo y en la menor dosis posible.

Una interesante revisión sobre el tema llevada a cabo en 2019 por Caitlin y colaboradores –que incluyó 1.773 sujetos, la mayoría con diagnóstico de TBI I (94,4 %), con una edad promedio de 12.4 años, en su mayoría de sexo masculino (61,9 %) y comórbidos

con TDAH (71,6 %)– concluye que si bien los datos y la heterogeneidad de los estudios dificultan una comparación robusta y estadísticamente significativa, es notable que la combinación de fármacos (tales como litio o anticonvulsivante más APAT) resultó más eficiente que los tratamientos basados en monoterapia en el período de mantenimiento (combinación de fármacos 82.9 % versus anticonvulsivante en monoterapia 54.5 % o litio en monoterapia 52.6 % o APAT en monoterapia 56.2 %).

Por último, resulta importante destacar que si bien el litio ha sido históricamente poco utilizado y aún genera cierto temor por parte de los especialistas que tratan patologías infantojuveniles, la evidencia demuestra que este principio activo es efectivo y seguro a largo plazo y que, además, cuenta con la aprobación por parte de la FDA para utilizarlo a partir de los 12 años de edad (Findling et al., 2019).

Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento del TBI (Stepanova y Findling, 2017)

Fármaco	Fase del TB	Edad de aprobación	Rango de dosis diaria (mg/día)
Litio	Manía/manía mixta	12-17	300-2400
Risperidona	Manía/manía mixta	10-17	0.25-2.5
Olanzapina	Manía/manía mixta	13-17	2.5-20
Aripiprazol	Manía/manía mixta	10-17	2-30
Quetiapina	Manía/manía mixta	10-17	50-600

Tabla 6. Eficacia y seguridad del tratamiento de los TBI

Manía aguda	Los APAT tales como aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona resultaron superiores al placebo.
Depresión bipolar	Lurasidona y olanzapina + fluoxetina resultaron superiores al placebo. Quetiapina no fue superior al placebo. La terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia dialéctico-comportamental (TDC) y la terapia familiar focalizada redujeron la depresión bipolar en jóvenes.

IV. Manejo del TB en el adulto mayor

I. Generalidades

En la mayor parte de la literatura científica, se define a los adultos mayores con TB (AMTB) como aquellos en donde la patología está presente en personas mayores de 60 años (Hirschfeld et al., 2003). Sin embargo, la última *task force* de la International Society for Bipolar Disorder (ISBD, por sus siglas en inglés) recomienda que se defina los 50 años como la edad de comienzo, con el objetivo particular de lograr una mejor comprensión de esta población, sobre todo si se tienen presentes los datos emergentes de los nuevos estudios que aluden a ciertas comorbilidades médicas (Sajatovic et al., 2015). En este sentido, la prevalencia en la población general es del 1-2 % y representan cerca del 25 % de las personas con TB. De ellas, el 70 % son mujeres (Depp y Jeste, 2004; Sajatovic y Kessing, 2010; Yatham et al., 2018). Además, debido a un aumento en la expectativa de vida, se estima que, en el 2030, los AMTB constituirán el 50 % de los pacientes diagnosticados con TB.

Si bien el DSM-5 y la ICD-11 plantean idénticos criterios diagnósticos tanto para los adultos como para los adultos mayores, los grupos de trabajo especializados en AMTB coinciden en que estos últimos constituyen una población heterogénea y que lo más atinado sería clasificarlos en TB de comienzo temprano (TBCtemp, antes de los 50 años) y TB de comienzo tardío (TBCtard, después de los 50 años) (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018). No obstante, la ISBD recomienda que se defina los 40 años como la edad de comienzo para las personas con TBCtard con el fin de poder analizar y comprender mejor las particularidades de esta población (Sajatovic et al., 2015). Entre el 5-10 % de los AMTB tienen TBCtard (Hirschfeld et al., 2003; Yassa et al., 1988; Yatham et al., 2018).

Esta clasificación es sumamente valiosa debido a que involucra no solo diferentes mecanismos patogénicos sino también un curso clínico distinto (Sajatovic et al., 2015). En efecto, en los adultos mayores con TBCtard, el principal mecanismo patogénico está vinculado con la enfermedad cerebrovascular (Subramaniam et al., 2007).

Comparados con los adultos, los AMTB tienen mayores comorbilidades clínicas, mayores episodios depresivos, mayor disfunción cognitiva y menor número de comorbilidades psiquiátricas (Oostervink et al., 2009; Lala y Sajatovic, 2012; Yatham et al., 2018). De hecho, los AMTB tienen, en promedio, entre tres y cua-

tro comorbilidades médicas, y entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la artritis y las enfermedades endocrinológicas (Lala y Sajatovic, 2012). También, más del 30 % de los pacientes que pertenecen a esta población especial presentan un déficit significativo en las funciones cognitivas, incluso en períodos de eutimia (Tsai et al., 2009).

Todo esto contribuye a una disminución de la expectativa de vida de aproximadamente 10 años en los AMTB comparado con los adultos mayores que no lo padecen (Westman et al., 2013). Debido a esto, es fundamental que en la valoración de todo paciente AMTB se deba incluir, además de la evaluación psiquiátrica y obtener información confirmatoria de terceros, un minucioso examen físico y neurológico, análisis bioquímicos de sangre, cribaje cognitivo y neuroimágenes del cerebro (Kilbourne et al., 2013).

2. Tratamiento

El tratamiento integral, coordinado e interdisciplinario es especialmente importante en esta población. Por un lado, no se debe desestimar nunca el impacto de los diferentes tratamientos sobre la salud de los adultos mayores. Por el otro, es necesario siempre intentar disminuir los factores de riesgo modificables, estimulando las funciones cognitivas, el ejercicio físico, una dieta saludable y la actividad social (Westman et al., 2013; Kilbourne et al., 2013; Yatham et al., 2018).

2.1. Tratamiento farmacológico

2.1.1. Generalidades

Debido a la gran cantidad de comorbilidades médicas, junto con los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados al envejecimiento y a la alta prevalencia de la polimedicación en esta población, es necesario prestar particular atención y monitorear regularmente tanto las interacciones como los efectos adversos de los distintos tratamientos farmacoterapéuticos (Yatham et al., 2018). Dicho de otro modo, en los AMTB, la tolerancia y el perfil de efectos adversos serán variables determinantes en la decisión de la implementación de los tratamientos farmacológicos. Por ejemplo, se deben desestimar los fármacos con efecto anticolinérgico que empeoren las funciones cognitivas.

A este respecto, es importante subrayar que los Beers criteria de la American Geriatric Society constituyen una referencia muy valiosa para la prescripción adecuada de medicamentos en los adultos mayores (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019).

La evidencia científica para el adecuado tratamiento farmacológico en esta población es sorprendentemente escasa: se cuenta con un único estudio aleatorizado y controlado, denominado GERI-BD, que compara el litio con divalproato de sodio para el tratamiento de la manía (Young et al., 2017). Sin embargo, también se cuenta con estudios abiertos, naturalísticos y análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados que demuestran que los medicamentos eficaces para el TB en adultos también lo serían en esta población (Yatham et al., 2018).

Algunas consideraciones específicas para ciertos fármacos o grupos de fármacos se mencionan a continuación.

- **Antipsicóticos atípicos:** su utilización en adultos mayores es controversial por el aumento de la morbimortalidad debido a eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en pacientes con demencia (Jeste et al., 2008). Además, los adultos mayores con TB tienen más movimientos anormales como efectos adversos de los antipsicóticos que las personas más jóvenes, y esto suele manifestarse particularmente con temblor u otros síntomas extrapiramidales (Sajatovic et al., 2015).
- **Carbamazepina:** no es un fármaco de primera elección para el TB en adultos mayores por su autoinducción metabólica e interacciones frecuentes. Además, sus efectos adversos neurotóxicos (visión borrosa, diplopía, nistagmo y confusión), hematológicos (agranulocitosis y anemia aplásica), del medio interno (hiponatremia) y urinarios (retención urinaria) pueden ocurrir con más frecuencia que con otros estabilizadores del estado de ánimo (Grunze, 2006).
- **Divalproato de sodio:** la buena tolerancia es uno de los aspectos que justificaría la gran utilización de este principio activo en la población de adultos mayores. Los efectos adversos neurológicos (temblores, alteraciones de la marcha y encefalopatía por hiperamonemia), hematológicos (plaquetopenia) y del sistema digestivo (insuficiencia hepática y pancreatitis) deben ser monitoreados regularmente (Ljubic et al., 2021).
- **Lamotrigina:** debido a su buena tolerabilidad y perfil de seguridad, este principio activo aparece como una opción atractiva para el tratamiento de los adultos mayores con TB (Bowden et al., 2004).
- **Litio:** en adultos mayores, los valores de litemia recomendada como mantenimiento oscila entre 0,4 mEq/L y 0,6 mEq/L, y en episodios agudos entre 0,6 mEq/L y 0,8 mEq/L. Por razones de seguridad, los valores de litemia recomendados para esta po-

blación son menores que en adultos. En los AMTB puede haber un aumento de los efectos adversos neurológicos y renales. También hay mayores fluctuaciones de los niveles de litemia debido a las distintas modificaciones asociadas al envejecimiento de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como también las interacciones farmacológicas tanto como medioambientales (por ejemplo, transpiración y termorregulación) (Ljubic et al., 2021). La utilización del litio está vinculada con una disminución de los trastornos cognitivos en AMTB (Kessing et al., 2008).

2.2. Manía aguda

A partir del estudio GERI-BD, el litio y el divalproato de sodio representan la primera elección de tratamiento para el episodio maníaco en el TB. Ambos principios activos resultaron eficaces y bien tolerados. Luego de nueve semanas de tratamiento, el litio tuvo una mayor disminución en los síntomas maníacos que el divalproato de sodio (Young et al., 2017). La quetiapina puede ser considerada como segunda línea de tratamiento (Sajatovic et al., 2008). Por su parte, la asenapina, el aripiprazol, la risperidona y la carbamazepina constituyen la tercera línea de tratamiento. Para episodios de manía resistentes, la clozapina y la TEC también deben ser consideradas (Yatham et al., 2018).

Tabla 7. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 2	Divalproato de sodio Litio
Nivel 3	Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

Tabla 8. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con manía

Nivel 1	Divalproato de sodio Litio
Nivel 2	Quetiapina
Nivel 3	Aripiprazol Asenapina Carbamazepina Clozapina Olanzapina Risperidona TEC

2.3. Depresión bipolar

Teniendo en cuenta los resultados positivos en análisis *post hoc* de estudios aleatorizados y controlados, la primera opción de tratamiento en adultos mayores para la depresión bipolar son lurasidona y quetiapina (Sajatovic et al., 2016). Sin embargo, debido a las preocupaciones mencionadas en relación a la seguridad de los antipsicóticos atípicos en esta población, también se debería considerar como primera opción de tratamiento a lamotrigina y el litio por su eficacia en adultos, a pesar de contar con evidencia limitada específicamente en adultos mayores (Robillard y Conn, 2002; Sajatovic et al., 2011).

Tabla 9. Niveles de evidencia para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 2	Lurasidona Quetiapina
Nivel 4	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio Lamotrigina Litio TEC

Tabla 10. Niveles de recomendación para el tratamiento de los adultos mayores con depresión bipolar

Nivel 1	Lamotrigina Litio Lurasidona Quetiapina
Nivel 2	Aripiprazol Carbamazepina Divalproato de sodio TEC

La segunda opción de tratamiento queda representada por divalproato de sodio, aripiprazol y carbamazepina. La TEC podría constituir una opción fundamental para ser considerada en pacientes con depresión bipolar resistentes al tratamiento, ideación suicida o aquellos que no están ingiriendo adecuados niveles de líquidos o alimentos (Yatham et al., 2018).

Por último, no hay ninguna evidencia específica que sustente la administración de antidepresivos en esta población, razón por la que, en este Consenso, no se realizará ninguna recomendación al respecto.

2.4. Mantenimiento

La primera opción de tratamiento recomendada para el mantenimiento de los AMTB son el litio (en pacientes con polaridad predominantemente maníaca)

y la lamotrigina (en pacientes con polaridad predominantemente depresiva) (Sajatovic et al., 2005). El divalproato de sodio representaría la segunda opción de tratamiento (BALANCE investigators and collaborators, 2010; Yatham et al., 2018).

Tabla 11. Niveles de evidencia para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 2	Lamotrigina Litio
Nivel 3	Divalproato de sodio

Tabla 12. Niveles de recomendación para el tratamiento de mantenimiento en los adultos mayores

Nivel 1	Lamotrigina Litio
Nivel 2	Divalproato de sodio

3. Tratamientos psicosociales

La mayor parte de la información proveniente de la literatura sobre intervenciones psicosociales en AMTB se extrapola de estudios en edades mixtas o se basa en estudios de adultos mayores con enfermedades mentales graves en general. En un ensayo aleatorizado de dos años que comparó la efectividad del programa Helping Older People Experience Success (HOPES, por sus siglas en inglés) con el tratamiento habitual en adultos mayores con enfermedades mentales severas, se pudo comprobar que el primero mejoró las habilidades sociales, el funcionamiento comunitario y la sensación de autoeficacia (Mueser et al., 2010). Además, el programa HOPES combina la capacitación en habilidades sociales y la intervención en la autogestión de la salud (Bartels et al., 2014; Bartels y Pratt, 2009).

Otro foco de intervención psicosocial es la adherencia al tratamiento farmacológico. A este respecto, un pequeño estudio denominado MAST-BD demostró mejorar la adherencia al tratamiento y algunos índices de calidad de vida (Depp et al., 2007). Dado el déficit cognitivo que se observa en los AMTB, se necesitan estrategias específicas para mejorar el rendimiento intelectual en esta población. Hasta el presente, no se cuenta con evidencia para ningún tratamiento específico en el marco cognitivo (Sajatovic et al., 2015).

Conflicto de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle, Andrea Abadi de Tecnofarma-Asofarma-Raffo; Julián Bustin de Megalabs; Sebastián Camino no refiere; Marcelo Cetko-

vich-Bakmas, de Abbott, Janssen-Cilag, Pfizer, Raffo, Tecnofarma, Novo-Nordisk, Gador, Lundbeck y GSK; Ricardo Corral Speaker o consultor de Lilly, Novartis, GSK, Janssen, John Wyeth, Roche, Astrazeneca, Gador, Indeco, Roche, Pfizer, Casasco, Bristol Myers, Servier, Bagó, Sanofy Aventis, Pharmastar, Chobet, Baliarda, Lunbeck, Teva y Casasco; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aarhus, Dinamarca; Gerardo Garcia Bonetto de Janssen, Lunbeck, Pfizer, Boehringer, Sunovion, Otsuka, Baliarda, Teva y Sunovion. Luis Herbst de Janssen, Astra, Raffo y Gador; Eliana Marengo de Elea; Tomás Maresca de Lilly, Gador, Abbott, Pfizer, Casasco y Novo Nordisk; Carlos Morra de Abbot, Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Pfizer, GSK, Servier, Lunbeck, Boehringer Ingelheim, John Wyeth, Roche, Gador, Casasco, Bagó, Chobet, Baliarda y Teva; Juan Pessio no refiere; Daniel Sotelo de Janssen, GSK y Baliarda; Sergio Strejilevich de Baliardia, Elea, TEVA, GSK, Janssen; Fernando Torrente no refiere; Gustavo Vázquez de AbbVie, Allergan, CANMAT, Elea/Phoenix, Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck, NeonMind Biosciences, Tecnofarma, Raffo, Otsuka, Psicofarma y Sunovion, y subvenciones para investigación de CAN-BIND, CIHR, PCH, KHSC y Queen's University; Juan José Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador, Pfizer, Pharmadorf y Bago; Manuel Vilapriño de Janssen, Lundbeck, Raffo, Baliarda, Gador y Montpellier.

Agradecimientos: los autores agradecen especialmente a la Mgtr. Amalia Beatriz Dellamea y al Dr. Diego Canseco, por sus aportes como editores científicos.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Electronic Resource]: DSM-5. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *The American Journal of Psychiatry*, 159(Suppl):1-59.
- Andrade, C. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Outcomes Associated With Antipsychotic Drug Exposure During Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.22f14529>
- Axelson, D. A., Birmaher, B., Strober, M. A., Goldstein, B. I., Ha, W., Gill, M. K., Goldstein, T. R., Yen, S., Hower, H., Hunt, J. I., Liao, F., Iyengar, S., Dickstein, D., Kim, E., Ryan, N. D., Frankel, E., & Keller, M. B. (2011). Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(10), 1001-16.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.005>.

- Axelson, D. (2021). Pediatric bipolar disorder: Overview of choosing treatment. UpToDate.com.
- Bahji, A., Vazquez, G. H., Zarate, C. A. Jr. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 278:542-555. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071> Erratum in: *J Affect Disord*. 2020 Nov 20; PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
- Bailine, S., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Mueller, M., McClintock, S. M., Tobias, K. G., Kellner, C. H. (2010). Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 121(6):431-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01493.x>.
- Bartels, S. J., Pratt, S. I., Mueser, K. T., Forester, B. P., Wolfe, R., Cather, C., Xie, H., McHugo, G. J., Bird, B., Aschbrenner, K. A., Naslund, J. A., & Feldman, J. (2014). Long-term outcomes of a randomized trial of integrated skills training and preventive healthcare for older adults with serious mental illness. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.013>
- Bartels, S. J., & Pratt, S. I. (2009). Psychosocial rehabilitation and quality of life for older adults with serious mental illness: recent findings and future research directions. *Current opinion in psychiatry*, 22(4), 381-385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832c9234>
- Batt, M. M., Olsavsky, A. K., Dardar, S., St John-Larkin, C., Johnson, R. L., & Sammel, M. D. (2022). Course of Illness and Treatment Updates for Bipolar Disorder in the Perinatal Period. *Current Psychiatry Reports*, 24(2), 111-120. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01323-6>
- Birmaher, B., Axelson, D. (2022) Pediatric bipolar disorder: Clinical manifestations and course of illness. UpToDate.com
- Birmaher, B. (2020) Pediatric bipolar disorder: Comorbidity. UpToDate.com.
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., & Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *The American journal of psychiatry*, 166(7), 795-804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M. K., Yang, M., Ryan, N., Goldstein, B., Hunt, J., Esposito-Smythers, C., Iyengar, S., Goldstein, T., Chiapetta, L., Keller, M., & Leonard, H. (2009). Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar disorders*, 11(1), 52-62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00659.x>
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., Houck, P., Ha, W., Iyengar, S., Kim, E., Yen, S., Hower, H., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T., Ryan, N., Keller, M. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*, 166(7):795-804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08101569>.
- Birmaher B. (2007). Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(4), 537-539. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.537>
- Bowden, C. L., Asnis, G. M., Ginsberg, L. D., Bentley, B., Leadbetter, R., & White, R. (2004). Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug safety*, 27(3), 173-184. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427030-00002>
- Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Youakim, J. M., Tiller, J. M., Yang, R., Frye, M. A. (2010). Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*, 71(10):1363-70. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05900gry>.
- Clark, C. T., Klein, A. M., Perel, J. M., Helsel, J., & Katherine Wisner, B. L. (2013). Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients with Bipolar Disorder. In *Am J Psychiatry*, 170(11):1240-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010006>.
- Clark, C. T., Newmark, R. L., Wisner, K. L., Stika, C., & Avram, M. J. (2022). Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient with Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(11):1385-1392. <https://doi.org/10.1002/jcph.2089>.
- Clark, C. T., & Wisner, K. L. (2018). Treatment of Peripartum Bipolar Disorder. In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 45, Issue 3, pp. 403-417). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.05.002>
- Conejo-Galindo, J., Sanz-Giancola, A., Álvarez-Mon, M. Á., Ortega, M. Á., Gutiérrez-Rojas, L., & Lahera, G. (2022). Postpartum Relapse in Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm11143979>
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagioli, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., Molero, P., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 76(9):893-903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019>
- De Fruyt, J., Deschepper, E., Audenaert, K., Constant, E., Floris, M., Pitschot, W., Sienaert, P., Souery, D., Claes, S. (2012). Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 26(5):603-17. <https://doi.org/10.1177/0269881111408461>
- Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2004). Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar disorders*, 6(5), 343-367. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x>
- Depp, C. A., Lebowitz, B. D., Patterson, T. L., Lacro, J. P., & Jeste, D. V. (2007). Medication adherence skills training for middle-aged and elderly adults with bipolar disorder: development and pilot study. *Bipolar disorders*, 9(6), 636-645. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00397.x>
- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W. A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D. A., Salvadore, G., Machado-Vieira, R., Manji, H. K., Zarate, C. A. Jr. (2020). A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8):793-802. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.90>.
- Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Heron, J., Jones, L., Craddock, N., & Jones, I. (2013). Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 168-175. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.279>
- Di Florio, A., Gordon-Smith, K., Forty, L., Kosorok, M. R., Fraser, C., Perry, A., Bethell, A., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2018). Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. *British Journal of Psychiatry*, 213(3), 542-547. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.92>
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Findling, R. L., Chang, K. D. (2018). Improving the diagnosis and treatment of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 79(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.su17023ah3c>
- Findling, R., Frazier, J. A., Kafantaris, V., Kowatch, R., McClellan, J., Pavuluri, M., Taylor-Zapata, P. (2008). The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2(21). <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-21>.
- Findling, R. L., Robb, A., McNamara, N. K., Pavuluri, M. N., Kafantaris, V., Scheffer, R., Frazier, J. A., Rynn, M., DelBello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Martz, K., Anand, R., Clemons, T. E., & Taylor-Zapata, P. (2015). Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics*, 136(5), 885-894. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743>

- Findling, R. L., McNamara, N. K., Pavuluri, M., Frazier, J. A., Rynn, M., Scheffer, R., Kafantaris, V., Robb, A., DelBello, M., Kowatch, R. A., Rowles, B. M., Lingler, J., Zhao, J., Clemons, T., Martz, K., Anand, R., & Taylor-Zapata, P. (2019). Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(2), 287–296.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.901>
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., McQueen, S., Wambeek, L. E., Daskalakis, Z. J. (2016). A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord.*, 198:158-62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.052>.
- Fornaro, M., Carvalho, A. F., Fusco, A., Anastasia, A., Solmi, M., Berk, M., Sim, K., Vieta, E., de Bartolomeis, A. (2020). The concept and management of acute episodes of treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.*, 276:970-983. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.109>.
- Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., Zaninotto, L., Miola, A., Anastasia, A., Murru, A., Solé, E., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Serretti, A., Vieta, E., Fusar-Poli, P., McGuire, P., Young, A. H., Dazzan, P., Vigod, S. N., Correll, C. U., & Solmi, M. (2020). Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 177(1), 76-92. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>
- Fristad, M. A., Ackerman, J. P., & Nick, E. A. (2018). Adaptation of Multi-Family Psychoeducational Psychotherapy (MF-PEP) for Adolescents with Mood Disorders: Preliminary Findings. *Evidence-based practice in child and adolescent mental health*, 3(4), 252–262. <https://doi.org/10.1080/23794925.2018.1509031>
- Fristad, M. A., & MacPherson, H. A. (2014). Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent bipolar spectrum disorders. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53, 43(3), 339–355. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.822309>
- Fristad, M., Roley-Robers, M. (2019). Bipolar Disorder. En Mitchell J. Prinstein, Eric A. Youngstrom, Eric J. Mash, and Russell A. Barkley. *Treatment of disorders in childhood and adolescence*. Fourth Edition (281-310). The Guilford Press.
- Frye, M. A., Grunze, H., Suppes, T., McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr, Walden, J., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Nakelsky, S., Hwang, S., Mintz, J., & Post, R. M. (2007). A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 164(8), 1242–1249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06060981>
- Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., & Canuso, C. M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *The Journal of clinical psychiatry*, 81(3), 19m13191. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191>
- Geddes, J. R., Calabrese, J. R., Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194(1):4-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048504>.
- Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Rendell, J., Azorin, J. M., Cipriani, A., Osthacher, M. J., Morriss, R., Alder, N., & Juszczak, E. (2010). Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61828-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61828-6)
- Geller, B., Tillman, R., Bolhofner, K., & Zimmerman, B. (2008). Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1125–1133. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1125>
- Geller, B., Cooper, T. B., Sun, K., Zimmerman, B., Frazier, J., Williams, M., & Heath, J. (1998). Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(2), 171–178. <https://doi.org/10.1097/00004583-199802000-00009>
- Goldberg, J. F., Burdick, K. E., Endick, C.J. (2004). Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 161(3):564-6. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.564>.
- Goldstein, T. R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N. D., Strober, M. A., Gill, M. K., Valeri, S., Chiappetta, L., Leonard, H., Hunt, J., Bridge, J. A., Brent, D. A., & Keller, M. (2005). History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar disorders*, 7(6), 525–535. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00263.x>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorita, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Goldstein, B. I., Birmaher, B., Carlson, G. A., DelBello, M. P., Findling, R. L., Fristad, M., Kowatch, R. A., Miklowitz, D. J., Nery, F. G., Perez-Algorita, G., Van Meter, A., Zeni, C. P., Correll, C. U., Kim, H. W., Wozniak, J., Chang, K. D., Hillegers, M., & Youngstrom, E. A. (2017). The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar disorders*, 19(7), 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>
- Grunze, H. Carbamazepine, other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal, H. S., Tohen, M. (Eds.). (2006). *Bipolar psychopharmacotherapy: caring for the patient*. Wiley; p. 63-8.
- Habibi, N., Dodangi, N., & Nazeri, A. (2017). Comparison of the effect of lithium plus quetiapine with lithium plus risperidone in children and adolescents with bipolar I disorder: a randomized clinical trial. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 31, 16. <https://doi.org/10.18869/mjiri.31.16>
- Hermann, R. C., Dorwart, R. A., Hoover, C. W., & Brody, J. (1995). Variation in ECT use in the United States. *The American journal of psychiatry*, 152(6), 869–875. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.869>
- Heinonen, E., Tötterman, K., Bäck, K., Sarman, I., Svendenkrans, J., & Forsberg, L. (2022). Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring. *Acta Paediatrica*, 111:1891-1898. <https://doi.org/10.1111/apa.16444>
- Hidalgo-Mazzei, D., Berk, M., Cipriani, A., Cleare, A. J., Florio, A. D., Dietch, D., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Grunze, H., Hayes, J. F., Jones, I., Kasper, S., Macritchie, K., McAllister-Williams, R. H., Morriss, R., Nayrouz, S., Pappa, S., Soares, J. C., Smith, D. J., Suppes, T., ... Stokes, P. R. A. (2019). Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 214(1), 27–35. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.257>
- Hirschfeld, R. M., Calabrese, J. R., Weissman, M. M., Reed, M., Davies, M. A., Frye, M. A., Keck, P. E., Jr, Lewis, L., McElroy, S. L., McNulty, J. P., & Wagner, K. D. (2003). Screening for bipolar disorder in the community. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(1), 53–59. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0111>
- Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., Rummans, T., Biggs, M. M., O'Connor, K., Rasmussen, K., Litle, M., Zhao, W., Bernstein, H. J., Smith, G., Mueller, M., McClintock, S. M., Bailine, S. H., & Kellner, C. H. (2004). Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(4), 485–491. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0406>
- Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., Desai, R. J., Mogun, H., Dejene, S. Z., Cohen, J. M., Panchaud, A., Cohen, L., & Bateman, B. T. (2016). Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 938–946. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>

- Ifteni, P., Correll, C. U., Nielsen, J., Burtea, V., Kane, J. M., Manu, P. (2014). Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 166: 168-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.020>.
- Imaz, M. L., Langohr, K., Torra, M., Soy, D., García-Esteve, L., & Martín-Santos, R. (2021). Neonatal Feeding Trajectories in Mothers with Bipolar Disorder Taking Lithium: Pharmacokinetic Data. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752022>
- Ionescu, D. F., Fu, D. J., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., Hough, D., Drevets, W. C., Manji, H., Canuso, C. M. (2021). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol.*, 24(1):22-31. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>.
- Ithman, M., O'Connell, C., Ogunleye, A., Lee, S., Chamberlain, B., Ramalingam, A. (2018). Pre- and Post-Clerkship Knowledge, Perceptions, and Acceptability of Electroconvulsive Therapy (ECT) in 3rd Year Medical Students. *Psychiatr Q.*, 89(4):869-880. <https://doi.org/10.1007/s11226-018-9585-4>.
- Jeste, D. V., Blazer, D., Casey, D., Meeks, T., Salzman, C., Schneider, L., Tariot, P., & Yaffe, K. (2008). ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(5), 957-970. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301492>
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Current psychiatry reports*, 5(6), 417-418. <https://doi.org/10.1007/s11920-003-0077-2>
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of general psychiatry*, 65(11), 1331-1335. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1331>
- Kilbourne, A. M., Goodrich, D. E., Lai, Z. S., et al. (2013). Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the self-management addressing heart risk trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry*, 74(7):e-655-e-662. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08082>.
- Kowatch, R. A., Suppes, T., Carmody, T. J., Bucci, J. P., Hume, J. H., Kromelis, M., Emslie, G. J., Weinberg, W. A., & Rush, A. J. (2000). Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(6), 713-720. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00009>
- Kowatch, R. A., Youngstrom, E. A., Danielyan, A., & Findling, R. L. (2005). Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar disorders*, 7(6), 483-496. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>
- Lala, S. V., & Sajatovic, M. (2012). Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(1), 20-25. <https://doi.org/10.1177/0891988712436683>
- Lambrichts, S., Wagenmakers, M. J., Vansteelandt, K., Obbels, J., Schouws, S. N. T. M., Verwijk, E., van Exel, E., Bouckaert, F., Vandenbulcke, M., Schrijvers, D., Veltman, D. J., Beekman, A. T. F., Oudega, M. L., Sienaert, P., & Dols, A. (2022). Long-term Outcome Following Electroconvulsive Therapy for Late-Life Depression: Five-Year Follow-up Data From the MODECT Study. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 30(12), 1283-1294. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.05.010>
- Ljubic, N., Ueberberg, B., Grunze, H., & Assion, H. J. (2021). Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Annals of general psychiatry*, 20(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00367-x>
- Madero, S., Anmella, G., Sagué-Vilavella, M., Pons, M. T., Giménez, A., Murru, A., Gómez-Ramiro, M., Gil-Badenes, J., Rios, J., Bioque, M., Vieta, E., Benabarre, A. (2022). Evaluating maintenance electroconvulsive therapy in Bipolar Disorders: 3-year mirror-image study. *J Affect Disord.*, 298(Pt A):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.052>.
- Maneeton, B., Putthirisi, S., Maneeton, N., Woottituk, P., Suttajit, S., Charansil, C., & Srisurapanont, M. (2017). Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 1023-1032. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121517>
- Masters, G. A., Hugunin, J., Xu, L., Ulbricht, C. M., Moore Simas, T. A., Ko, J. Y., & Byatt, N. (2022). Prevalence of Bipolar Disorder in Perinatal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(5): 21r14045. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r14045>
- Medda, P., Perugi, G., Zanello, S., Ciuffa, M., & Cassano, G. B. (2009). Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of affective disorders*, 118(1-3), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.014>
- Medicines Agency, E. (2018). Important Patient Safety Information Approved by HPR Valproate (Epilim ▼): NEW restrictions on use PREGNANCY PREVENTION PROGRAMME to be put in place. www.epilepsyregister.ie
- Molenaar, N. M., Poels, E. M. P., Robakis, T., Wesseloo, R., & Bergink, V. (2021). Management of lithium dosing around delivery: An observational study. *Bipolar Disorders*, 23(1), 49-54. <https://doi.org/10.1111/bdi.12955>
- Mueser, K. T., Pratt, S. I., Bartels, S. J., Swain, K., Forester, B., Cather, C., & Feldman, J. (2010). Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *Journal of consulting and clinical psychology*, 78(4), 561-573. <https://doi.org/10.1037/a0019629>
- Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Meltzer-Brody, S., Mortensen, P. B., & Jones, I. (2012). Psychiatric disorders with postpartum onset: Possible early manifestations of bipolar affective disorders. In *Archives of General Psychiatry*, 69, (Issue 4):428-434. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.157>
- Munk-Olsen, T., Munk-Laursen, T., Mendelson, T., Pedersen, C. B., Mors, O., Preben, Mortensen, P. B. (2009). Risks and Predictors of Readmission for a Mental Disorder during the Postpartum Period. In *Arch Gen Psychiatry*, 66(2):189-95. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.528>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. September 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185> (Accessed on November 18, 2014).
- Nielsen, J., Kane, J. M., Correll, C. U. (2012). Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord.*, 14(8):863-9. <https://doi.org/10.1111/bdi.12018>.
- Olsson, M., Crystal, S., Gerhard, T., Huang, C. S., & Carlson, G. A. (2009). Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 60(8), 1098-1106. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.8.1098>
- Oostervink, F., Boomsma, M. M., Nolen, W. A., & EMBLEM Advisory Board (2009). Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *Journal of affective disorders*, 116(3), 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.012>
- Pacchiarotti, I., León-Caballero, J., Murru, A., Verdolini, N., Furio, M. A., Pancheri, C., Valentí, M., Samalin, L., Roigé, E. S., González-Pinto, A., Montes, J. M., Benabarre, A., Crespo, J. M., de Dios Perrino, C., Goikolea, J. M., Gutiérrez-Rojas, L., Carvalho, A. F., Vieta, E. (2016). Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. In *European Neuropsychopharmacology*, 26(Issue 10):1562-1578. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008>
- Pathak, S., Findling, R. L., Earley, W. R., Acevedo, L. D., Stankowski, J., & Delbello, M. P. (2013). Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), e100-e109. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07424>
- Petrides, G., Tobias, K. G., Kellner, C. H., Rudorfer, M. V. (2011). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*, 64(3):129-40. <https://doi.org/10.1159/000328943>.

- Pippard, J. (1992). Audit of electroconvulsive treatment in two national health service regions. *Br J Psychiatry*, 160: 621-37. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.5.621>.
- Poels, E. M. P., Kamperman, A. M., Vreeker, A., Gilden, J., Boks, M. P., Kahn, R. S., Ophoff, R. A., & Bergink, V. (2020). Lithium use during pregnancy and the risk of miscarriage. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1-5. <https://doi.org/10.3390/jcm9061819>
- Poels, E. M. P., Schrijver, L., White, T. J. H., Roza, S. J., Zarchev, M. G., Bijma, H., Honig, A., van Kamp, I. L., Hoogendijk, W. J. G., Kamperman, A. M., & Bergink, V. (2022). The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. *Bipolar Disorders*, 24(3), 310-319. <https://doi.org/10.1111/bdi.13133>
- Poon, S. H., Sim, K., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., & Baldessarini, R. J. (2012). Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*, 14(6), 573-584. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01042.x>
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*, 176(6):428-438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>.
- Post, R. M. (2005). The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 5:5-10. PMID: 16038596.
- Rizvi, S. H., Ong, M.-L.; Youngstrom, E. (2014). Bipolar disorder in children and adolescents: an update on diagnosis. *Clin. Pract.*, 11(6): 665-676. <http://dx.doi.org/10.2217/CPR.14.76>
- Robillard, M., & Conn, D. K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 47(8), 767-770. <https://doi.org/10.1177/070674370204700808>
- Rogers, A., Obst, S., Teague, S. J., Rossen, L., Spry, E. A., MacDonald, J. A., Sunderland, M., Olsson, C. A., Youssef, G., & Hutchinson, D. (2020). Association between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(11), 1082-1092. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910>
- Rose, S., Dotters-Katz, S. K., & Kuller, J. A. (2020). Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstetrical & gynecological survey*, 75(3), 199-203. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000763>
- Rusner, M., Berg, M., & Begley, C. (2016). Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: A systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1127-1>
- Sachs, G. S., Nierenberg, A. A., Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L., Friedman, E. S., Bowden, C. L., Fossey, M. D., Ostacher, M. J., Ketter, T. A., Patel, J., Hauser, P., Rapport, D., Martinez, J. M., Allen, M. H., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Dennehy, E. B., Thase, M. E. (2007). Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.*, 356(17):1711-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064135>.
- Salim, M., Sharma, V., & Anderson, K. K. (2018). Recurrence of bipolar disorder during pregnancy: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(4), 475-479. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0831-4>
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.*, 10:662-7.
- Sajatovic, M., Calabrese, J. R., & Mullen, J. (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar disorders*, 10(6), 662-671. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00614.x>
- Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R. K., Gyulai, L., Cassidy, K. A., Greenberg, R. L., Bruce, M. L., Mulsant, B. H., Ten Have, T., & Young, R. C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar disorders*, 13(3), 294-302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00923.x>
- Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J. R., Thompson, T. R., Wilson, B. G., White, R., & Evoniuk, G. (2005). Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(4), 305-311. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.4.305>
- Sajatovic, M.; Kessing, L. Bipolar disorder in older adults: a critical review. In: Yatham, L. N. M. M. (Ed.). (2010). *Bipolar Disorder - Clinical and Neurobiological Foundations*. Markono Print Media.
- Sajatovic, M., Strojilevich, S. A., Gildengers, A. G., Dols, A., Al Jurdi, R. K., Forester, B. P., Kessing, L. V., Beyer, J., Manes, F., Rej, S., Rosa, A. R., Schouws, S. N., Tsai, S. Y., Young, R. C., & Shulman, K. I. (2015). A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar disorders*, 17(7), 689-704. <https://doi.org/10.1111/bdi.12331>
- Schoeyen, H. K., Kessler, U., Andreassen, O. A., Auestad, B. H., Bergsholm, P., Malt, U. F., Morken, G., Oedegaard, K. J., Vaaler, A. (2015). Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*, 172(1):41-51. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111517>.
- Sharma, V., Mazmanian, D., Palagini, L., & Bramante, A. (2022). Postpartum psychosis: Revisiting the phenomenology, nosology, and treatment. *Journal of Affective Disorders Reports*, 10, 100378. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100378>
- Sharma, V., Mustaq, K., & Christina Sommerdyk. (2015). Quetiapine in the Acute Treatment of Bipolar Postpartum Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 733-735. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000415>
- Sharma, V., Sharma, P., & Sharma, S. (2020). Managing bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period: a critical review of current practice. In *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(Issue 4):373-383). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1743684>
- Sidor, M. M., Macqueen, G. M. (2011). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 72(2):156-67. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05385gre>.
- Sienaert, P., Vansteelandt, K., Demyttenaere, K., & Peuskens, J. (2009). Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar disorders*, 11(4), 418-424. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00702.x>
- Skriptshak, C., Reich, A. (2021). (2021). Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin.*, 11(4):259-262. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.07.259>.
- Sprague, J., Wisner, K. L., & Bogen, D. L. (2020). Pharmacotherapy for depression and bipolar disorder during lactation: A framework to aid decision making. In *Seminars in Perinatology*, 44(Issue 3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151224>
- Srinivas, S., Parvataneni, T., Makani, R., & Patel, R. S. (2020). Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus*, 12(6), e8407. <https://doi.org/10.7759/cureus.8407>
- Stahl, S. (2019) *Guía del prescriptor. Niños y adolescentes*. 1era. ed. Aula Médica.
- Stepanova, E., & Findling, R. L. (2017). Psychopharmacology of Bipolar Disorders in Children and Adolescents. *Pediatric clinics of North America*, 64(6), 1209-1222. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002>
- Straub, L., Hernández-Díaz, S., Bateman, B. T., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougale, C. J., Suarez, E. A., Zhu, Y., Zakoul, H., Mogun, H., & Huybrechts, K. F. (2022). Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy with Risk of Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 522. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0375>
- Subramaniam, H., Dennis, M. S., & Byrne, E. J. (2007). The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(8), 733-737. <https://doi.org/10.1002/gps.1730>
- Suppes, T., Webb, A., Paul, B., Carmody, T., Kraemer, H., Rush, A. J. (1999). Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, 156(8):1164-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>.

- Tamayo, J. M., Zarate, C. A. Jr., Vieta, E., Vázquez, G., Tohen, M. (2010). Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 13(6):813-32. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991246>.
- Task Force on Electroconvulsive Therapy (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging*. 2nd. ed. American Psychiatric Publishing.
- Tsai, S. Y., Kuo, C. J., Chung, K. H., Huang, Y. L., Lee, H. C., & Chen, C. C. (2009). Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1004–1011. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b7ef2a>
- Uguz, F. (2020). Pharmacological prevention of mood episodes in women with bipolar disorder during the perinatal period: A systematic review of current literature. *Asian Journal of Psychiatry*, 52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102145>
- Uygun, Ö. F., & Uygun, H. (2019). Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4):744-747. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1627695>
- Van Meter, A. R., Burke, C., Kowatch, R. A., Findling, R. L., & Youngstrom, E. A. (2016). Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar disorders*, 18(1), 19–32. <https://doi.org/10.1111/bdi.12358>
- Van Meter, A. R., Moreira, A. L., & Youngstrom, E. A. (2011). Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(9), 1250–1256. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., Baldessarini, R. J. (2013). Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 16(7):1673-85. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000023>.
- Viguera, A. C., Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., Sosinsky, A. Z., McElheny, S. A., Church, T. R., Young, A. v., Caplin, P. S., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., & Cohen, L. S. (2021). Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.20m13745>
- Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Regular Articles Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *In Am J Psychiatry*, 157(2):179-84. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.179>.
- Viguera, A. C., Whitfield, T., Ross Baldessarini, S. J., Jeffrey Newport, D., Stowe, Z., Reminick, A., Amanda Zurick, B., & Lee Cohen, B. S. (2007). Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. *In Am J Psychiatry*, 164(12):1817-24; quiz 1923. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101639.
- Walkup, J. T., Wagner, K. D., Miller, L., Yenokyan, G., Luby, J. L., Joshi, P. T., Axelson, D. A., Robb, A., Salpekar, J. A., Wolf, D., Sanyal, A., Birmaher, B., Vitiello, B., & Riddle, M. A. (2015). Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 1008–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.09.015>
- Westman, J., Hällgren, J., Wahlbeck, K., Erlinge, D., Alfreðsson, L., & Osby, U. (2013). Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*, 3(4), e002373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002373>
- Wesseloo, R., Kamperman, A. M., Munk-Olsen, T., Pop, V. J. M., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2016). Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *In American Journal of Psychiatry*, 173(2):117-127. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010124>
- Wesseloo, R., Wierdsma, A. I., van Kamp, I. L., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W. J. G., Kushner, S. A., & Bergink, V. (2017). Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Psychiatry*, 211(1), 31–36. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.192799>
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., Castberg, I., & Spigset, O. (2018). Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(3), 477–484. <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
- Wolfschlag, M., Håkansson, A. (2021). Increased risk for developing gambling disorder under the treatment with pramipexole, ropinirole, and aripiprazole: A nationwide register study in Sweden. *PLoS One*, 16(6):e0252516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252516>.
- Yakuwa, N., Takahashi, K., Anzai, T., Ito, N., Goto, M., Koinuma, S., Uno, C., Suzuki, T., Watanabe, O., Yamatani, A., & Murashima, A. (2022). Pregnancy Outcomes With Exposure to Second-Generation Antipsychotics During the First Trimester. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4):21m14081. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14081>
- Yapıcı-Eser, H., Taşkıran, A. S., Ertinmaz, B., Mutluer, T., Kılıç, Ö., Özcan Morey, A., Necef, I., Yalçınay İnan, M., & Öngür, D. (2020). Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(4), 327–339. <https://doi.org/10.1111/acps.13146>
- Yashima, K., Obara, T., Matsuzaki, F., Suzuki, C., Saeki, M., Koyama, M., Hosono, M., Noda, A., Kikuchi, S., Hoshiai, T., Sato, S., Saito, M., Hanita, T., & Mano, N. (2021). Evaluation of the Safety of Taking Lamotrigine During Lactation Period. *Breastfeeding Medicine*, 16(5), 432–438. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0210>
- Yassa, R., Nair, N. P., & Iskandar, H. (1988). Late-onset bipolar disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 11(1), 117–131.
- Yatham, L.N., Chakrabarty, T., Bond, D.J., Schaffer, A., Beaulieu, S., Parikh, S. V., McIntyre, R. S., Milev, R. V., Alda, M., Vazquez, G., Ravindran, A. V., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., O'Donovan, C., Tourjman, V., Kozicky, J. M., Kauer-Sant'Anna, M., Malhi, G., Suppes, T., Vieta, E., Kapczinski, F., Kanba, S., Lam, R. W., Kennedy, S. H., Calabrese, J., Berk, M., Post, R. (2021). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.*, 23(8):767-788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>.
- Yatham, L. N., Calabrese, J. R., Kusumakar, V. (2003). Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord.*, 5(2):85-97. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00019.x>.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R. S., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. v., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. v., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yee, C. S., Hawken, E. R., Baldessarini, R. J., & Vázquez, G. H. (2019). Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(8), 531–540. <https://doi.org/10.1093/ijnpp/pyz034>
- Young, R. C., Mulsant, B. H., Sajatovic, M., Gildengers, A. G., Gyulai, L., Al Jurdi, R. K., Beyer, J., Evans, J., Banerjee, S., Greenberg, R., Marino, P., Kunik, M. E., Chen, P., Barrett, M., Schulberg, H. C., Bruce, M. L., Reynolds, C. F., Alexopoulos, G. S., & GERI-BD Study Group (2019). GERI-BD: A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients With Bipolar Disorder. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 17(3), 314–321. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.17308>

Zarate, C. A. Jr., Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V., Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*, 71(11):939-46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>.

Zarate, C. A. Jr., Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., Charney, D. S., Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56(1):54-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013>.

Zengin, G., Topak, O. Z., Atesci, O., & Culha Atesci, F. (2022). The Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Psychiatria Danubina*, 34(2), 236-244. <https://doi.org/10.24869/psyd.2022.236>

Zhang, J., Wang, G., Yang, X., Gao, K. (2021). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus medication alone in acute mania: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.*, 302: 114019.



Karl Jaspers

EL RESCATE Y LA MEMORIA

La Psicopatología General de Karl Jaspers

Norberto Aldo Conti

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.489>



Biografía

Karl Jaspers nació el 23 de febrero de 1883 en Oldenburgo, ciudad del estado de Baja Sajonia, en el noroeste de Alemania, fue el hijo mayor de tres hermanos en una familia sencilla de campesinos, pastores y comerciantes en la cual su padre había llegado a ser abogado.

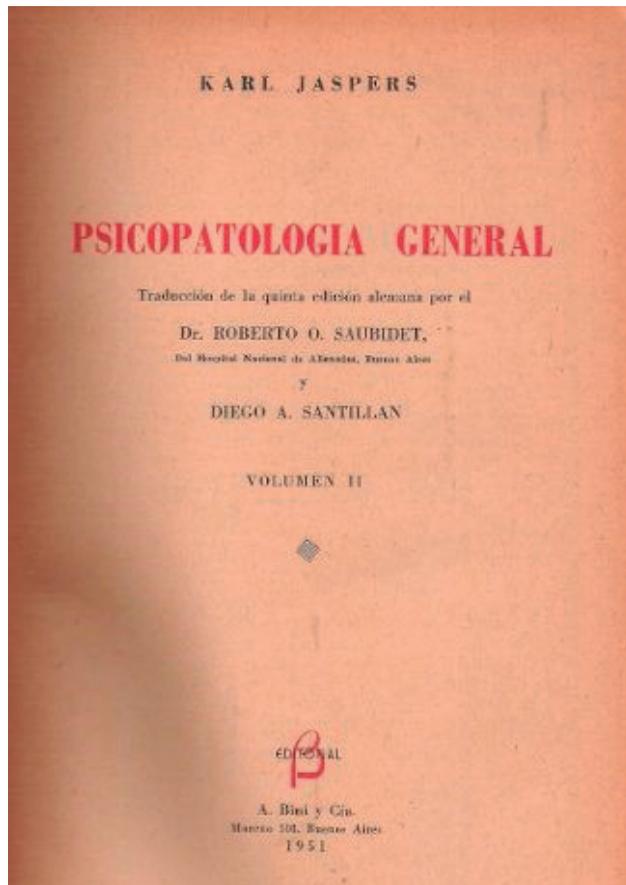
En 1901 inició estudios de Derecho en Friburgo por deseo de sus padres, que abandonó para comenzar en 1902 Medicina en Berlín, continuar en Göttingen y finalmente recibirse en Heidelberg en 1908.

Desde entonces y hasta 1915 fue asistente de Franz Nissl en la Clínica Psiquiátrica de Heidelberg. Desde 1913 fue el encargado de la enseñanza de Psicología en la Facultad de Letras y en esa misma universidad, en 1921, obtiene por concurso la cátedra de Filosofía abandonando definitivamente la práctica psiquiátrica, sabemos que este corto recorrido por la profesión médica se debió no solo a su amor por la filosofía sino también a una patología bronquial con insuficiencia cardíaca, presente desde la niñez, que lo adecuaba más a la vida académica que a las exigencias de la labor psiquiátrica.

Enseñó Filosofía en Heidelberg hasta 1937, año en que fue expulsado por el nacionalsocialismo debido a que estaba casado, desde 1910, con Gertrudis Meyer, una mujer judía; esta experiencia límite en su vida y la de su familia lo llevó a teorizar, años después, acerca de la legitimidad del suicidio como decisión auténtica y libre en el marco del totalitarismo; opción que pensó en llevar adelante ante la posibilidad de ser separado de su esposa por las políticas nazis, en el mismo sentido rechazó la autorización para emigrar a Suiza que se le otorgó en 1942 pues no podía hacerlo junto con su esposa quien debía permanecer en Alemania. En el período anterior a la guerra fue amigo de Martín Heidegger de quien se distanció por su adherencia al nazismo.

Al finalizar la guerra, en 1945, se le restituyó su cátedra en Heidelberg y allí intentó reconstruir la universidad desde el punto de vista ético y político pero lo desanimó el encontrar que la mayoría de los profesores habían respondido al nazismo. Por este motivo en 1948 se mudó a Basilea para enseñar también allí Filosofía y en 1967 adoptó la ciudadanía suiza por estar en desacuerdo con las políticas alemanas de postguerra, permaneciendo en esa ciudad hasta su muerte, el 26 de febrero de 1969.

El legado de su pensamiento excede largamente el campo psiquiátrico, de hecho Jaspers es más conocido en la cultura occidental contemporánea como filósofo que como psiquiatra y en los últimos años de su vida abogó por la paz y el abandono de la desenfrenada carrera armamentista de los años de la Guerra Fría.



Psicopatología General, 1ra. Ed. Español, 1951

El tiempo histórico que le tocó vivir marcó su pensamiento con la reflexión existencial como eje de toda su filosofía. Su obra incluye más de treinta libros, cientos de artículos científicos y treinta mil hojas manuscritas.

La Psicopatología General

Esta obra publicada en 1913, a la edad de treinta años, es el legado de su pensamiento psiquiátrico maduro ya que, como dijimos, inmediatamente después de su publicación abandona la práctica psiquiátrica. Se trata de un trabajo monumental que supera, en las últimas ediciones, las novecientas páginas.

La preocupación central de Jaspers al encarar esta obra fue adentrarse en el ser del hombre psíquicamente enfermo, sus preguntas son: ¿Qué es el sufrimiento mental? ¿Cómo me aproximo al hombre que sufre? ¿Cuál es el estado del conocimiento para dar respuestas a ese sufrimiento?, podríamos decir que esta problemática la desarrolla en dos horizontes, el primero, existencial: es el encuentro con el ser sufriente en el cual la Psicopatología General impacta modificando la dimensión psicoterapéutica y el segundo, epistemo-

lógico: es la pregunta por el alcance y fundamento de las diferentes disciplinas que aportan las interpretaciones teóricas del padecimiento mental, aquí la Psicopatología General impacta modificando el conjunto del campo de la psicopatología, tal como se había desarrollado hasta ese momento.

Esta idea de fundamentar epistemológicamente los alcances de la psiquiatría como práctica médica aparece expresada en el prólogo de esta obra, como idea central, a lo largo de más de treinta años:

“En lugar de exponer dogmáticamente los resultados obtenidos, quisiera introducir predominantemente en los problemas, las cuestiones que se plantean y los métodos; en lugar de un sistema con base en una teoría, quisiera dar un ordenamiento fundado en el conocimiento metodológico.”

1ra. Edición, Abril de 1913

“Las confusas generalidades que arrastramos son numerosas. He intentado aclararlas en lo posible. Pero las intensiones profundas que se expresan a menudo en ellas, no deben ser simplemente relegadas y dejadas de lado cuando no se llega a su pleno esclarecimiento.”

2da. Edición, Septiembre de 1919

“Hay que aprender, en el diluvio de las razones psicopatológicas, lo que se sabe y lo que no se sabe, cómo y en qué sentido y en qué límites se sabe algo, con qué medios es adquirido y cimentado ese saber. Porque la ciencia no es un frasco liso de exactitudes equivalentes e iguales, sino un ordenamiento estructurado de especies muy distintas de validez, de importancia y de esencialidad.”

3ra. Edición, Noviembre de 1922

“Lo que se presenta en primera línea a los psiquiatras ... sobre las almas humanas enfermas, tuvo que ser meditado en sus fundamentos y reunido en una estructura ajustada a la realidad; el medio de unificación fue la ilustración metodológica.”

4ta. Edición, Julio de 1942

El contexto de producción

A principios del siglo XX la tarea científica se hallaba en fuerte desarrollo, desde al menos cincuenta años atrás, bajo el modelo del positivismo y era justamente Alemania en donde las disciplinas médico científicas experimentales obtenían los mayores éxitos pero, la excesiva confianza en el modelo positivista, el convencimiento

de que era la única vía legítima para producir conocimientos científicos extendió su aplicación de la naturaleza a lo social negando la fiabilidad de tradiciones interpretativas de largo arraigo cultural en occidente.

Entonces las ciencias del hombre o ciencias del espíritu, como eran llamadas en la época, quedaban subsumidas al método analítico de las ciencias naturales produciéndose una verdadera paradoja constitutiva de disciplinas como la historia, la sociología o la psicología que para alcanzar legitimidad científica debían abandonar su esencia en aras de la unidad del método de las ciencias como lo había conceptualizado Augusto Comte a mediados del siglo XIX.

Contra esta hegemonía del positivismo se pronunciaron algunos pensadores desde comienzos del siglo XX; nos interesa destacar a dos de ellos por la influencia que tendrán sobre el pensamiento del joven Jaspers.

Por un lado, Edmund Husserl, quien, al pretender fundar a la filosofía como ciencia estricta, abre el camino para el surgimiento de la fenomenología con todos los alcances que esta disciplina tendrá a lo largo del siglo. La propuesta central de Husserl desde los comienzos de la fenomenología será: "volver a las cosas mismas", o sea, volver al mundo tal cual se nos presenta antes de las complejas abstracciones que efectúa la ciencia, el mundo tal cual se da en nuestras vidas y que no se encuentra tamizado por el paradigma gnoseológico de las relaciones sujeto-objeto que nos aleja de las cosas mismas o del mundo de la vida.

Por otro lado, Willhem Dilthey, quien define a la hermenéutica, tal como la estableció Schleimacher en el siglo anterior, como disciplina científica legítima para el estudio de las ciencias del espíritu. La gran novedad que introduce entonces Dilthey es decir que si el método analítico es el indicado para un conocimiento legítimo de las ciencias de la naturaleza, que buscan relaciones causales y construyen conocimiento explicativo, las ciencias del espíritu tienen también un método específico y diferente que es interpretativo, que busca relaciones de sentido y que genera un conocimiento comprensivo, quedando claramente determinada la pertinencia de la explicación causal para las ciencias de la naturaleza y la comprensión de sentido para las ciencias del espíritu o ciencias sociales, recuperando estas una legitimidad científica que no afecte su esencia o especificidad epistemológica.

Propósitos y contenidos

Si volvemos ahora a la Psicopatología General veremos que Jaspers parte del punto al que había llegado el conocimiento psiquiátrico de su época y valora la

tradición francogermana que constituyó la clínica durante el siglo XIX, de ella nos dice:

"Se le ha de reconocer a los franceses el primerísimo descubrimiento de los métodos modernos, pero su falta de autocrítica ... ha dejado inconclusas sus obras científicas. Los alemanes agotaron sus ideas, evitando los accesorios fantásticos, realizando un trabajo original por su esmero en la creación de conceptos, la indagación minuciosa y paciente, el impulso ideológico y los resultados coherentes."

Pero, por otro lado, entiende que el fenómeno del sufrimiento psíquico humano va mucho más allá del estudio de la dimensión analítica causal, que la esencia del hombre rebasa su naturaleza, y que eso que queda por fuera, eso que se escotomiza en la mirada científico natural puede ser recuperado y explorado en la dimensión fenomenológica. Define entonces los alcances del método fenomenológico en psiquiatría de la siguiente manera:

"Tiene la misión de representar intuitivamente los estados psíquicos que experimentan los enfermos; según sus condiciones de afinidad, se limitan, se distinguen y se aplican términos precisos. Con esta finalidad se describen las manifestaciones externas del estado anímico, se estudian sus condiciones, se comparan entre ellas mediante autodescripciones y confidencias de los enfermos"

"Lo que se necesita es una tranquila inmersión en los hechos de la vida psíquica sin adoptar ninguna actitud específica hacia ellos."

Con este método solo aquello que aparece en la conciencia del paciente debe ser representado y analizado en sus relaciones de sentido, hay que informarse de todo fenómeno psíquico, de toda vivencia en la exploración del enfermo, dejando de lado, a la manera de la *epoché* husserliana, las tesis del mundo que aquí están representadas por las teorías, interpretaciones y construcciones psicológicas. En este sentido afirma:

"Las observaciones psiquiátricas que se aparten con sus propias elaboraciones sobre lo que el enfermo está sufriendo nunca las sustituirá."

Jaspers centrará entonces el objeto de la Psicopatología en el acontecer psíquico conciente, en las vivencias tal cual se encadenan en la vida psíquica de los individuos, pero sin perder de vista que el hombre también es soma y naturaleza y que por lo tanto una Psicopatología General deberá integrar la dimensión explicativa causal con la dimensión comprensiva significativa. Explicar y comprender en psicopatología no será contradictorio sino complementario. Esto queda evidenciado en el ordenamiento de la obra tal cual el autor la presenta en la introducción:

1. Los hechos típicos particulares empíricos de la vida psíquica.
2. Las relaciones comprensibles de la vida psíquica
3. Las relaciones causales de la vida psíquica.
4. La totalidad de la vida psíquica: la síntesis clínica nosológica, diagnóstica y biográfica.
5. La vida psíquica anormal en la sociología y en la historia.
6. El todo del ser humano: reflexión filosófica, nos abre a la actitud filosófica básica en la que realizamos todo saber y conocer del hombre.

En este esquema de la obra vemos que Jaspers abarca prácticamente todo el campo del conocer del psiquiatra, comenzando por los fenómenos mentales, sus descripciones, lo que denomina el método fenomenológico. Proseguirá con las relaciones comprensibles, lo que significa una elaboración de lo mental desde un sujeto que intenta obtener una significación del otro, en un plano que va más allá que los meros procesos biológicos. Luego proseguirá con lo causal, lo explicativo, abordando el terreno de aquello que puede ser medible a través de la ciencia experimental. Luego buscará una síntesis de lo anteriormente expuesto agregando el contexto histórico y social, para finalizar con el todo del ser humano, donde se obtendrá la verdadera comprensión del conjunto de la vida psíquica tomando al hombre como una totalidad indivisible, donde adquiere su verdadera primacía, como un ser en el mundo, abierto a la existencia y en uso de su libertad.

En este sentido es también elocuente lo que afirma respecto al lugar de la biografía en psicopatología:

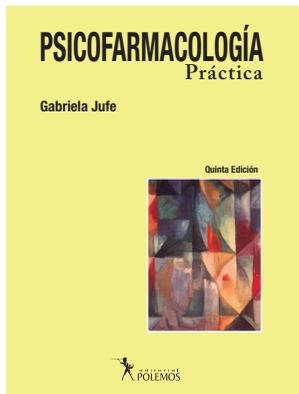
“Toda vida psíquica es un todo como forma temporal. Captar a un hombre es cosa que exige la contemplación

de su vida desde el nacimiento hasta la muerte. Mientras los médicos somáticos como tales solo tienen que ver con una enfermedad pasajera o crónica, los psiquiatras en cambio, se han ocupado siempre de toda la vida pasada de sus enfermos con todos sus nexos de naturaleza personal y social. Toda historia clínica correcta conduce a la biografía. La enfermedad psíquica arraiga en el todo de la vida y, para su captación, no se puede aislar de él.”

Han pasado ciento diez años desde la publicación de esta obra y ella ha marcado a buena parte de la producción psiquiátrica del siglo XX, en especial a la surgida en la rica tradición cultural centroeuropea en donde pudo constituirse y sostenerse una cultura psicopatológica en el sentido que le asignaba Jaspers cuando escribió este libro:

“Mi libro quisiera ayudar al lector a adquirir una cultura psicopatológica. Es ciertamente más simple aprender un esquema y estar a la altura de todo aparentemente con un par de consignas. La cultura nace del conocer los límites en el saber ordenado y en la capacidad mental intuitiva, que puede moverse en todas direcciones. Para la cultura psiquiátrica hace falta la propia experiencia con el dominio de la intuición alerta en todo instante...”

Esta concepción de la cultura psicopatológica como formación intelectual y ética propia del ser psiquiatra ha ido desapareciendo en nuestro horizonte profesional desde hace por lo menos unos cuarenta años, sirva entonces este breve recuerdo de esta más que centenaria obra para abrir alguna reflexión sobre lo mucho que hemos perdido con esa desaparición y lo mucho que podríamos ganar, en el sentido de buena práctica, si recuperamos ese legado.



LECTURAS

Juan Carlos Stagnaro

Psicofarmacología práctica

Gabriela Jufe

Polemos, 2023

La prescripción psicofarmacológica se ha tornado, con el correr de los años, más compleja y más diversificada. Efectivamente, a los años fundacionales de mediados del siglo pasado, surgidos a partir de la aparición de la primera generación de psicofármacos, les sucedió, a finales del mismo, una segunda etapa de invenciones. Posteriormente, en esta última década, la investigación en el tema pareció volverse menos productiva; no obstante, en ese lapso siguieron apareciendo nuevas moléculas, y, simultáneamente, los años de experiencia clínica con ingente cantidad de pacientes permitieron una acumulación de datos que matizaron la valoración de los resultados obtenidos y abrieron un horizonte de nuevas indicaciones para algunos fármacos y la combinación de otros entre sí. Por esa causa, en la actualidad la prescripción necesita de conocimientos profundos respecto de los mecanismos de acción de las drogas a fin de elegir las más convenientes para cada paciente y evaluar las posibles indicaciones y contraindicaciones, en el marco de frecuentes interacciones con fármacos necesarios para tratar otras enfermedades concomitantes que se administren a una misma persona. Por otro lado, otros principios farmacológicos, con acción en el sistema nervioso central, que se emplean en la especialidad, requieren ser también incluidos en el estudio de la terapéutica psiquiátrica.

La cantidad de la información en el tema del que trata *Psicofarmacología práctica* de Gabriela Jufe es inmensa y muchos de los artículos publicados en las revistas especializadas solo repiten los mismos conceptos, redundan en temas similares o presentan resultados contradictorios y, por ende, hallar en esa masa de información datos precisos y útiles, constituye una tarea muy grande y difícil. Se requiere paciencia, lecturas muy amplias y sistemáticas y, sobre todo, un espíritu crítico aguzado para separar la novedad de lo ya conocido, lo importante de lo accesorio; esta nueva edición cumple, como ocurrió en las anteriores, con esas exigencias.

La formación de los psiquiatras requiere una delicada planificación para dotarla de una currícula equilibrada que responda a las necesidades de la práctica profesional en diferentes contextos clínicos. Uno de los insumos indispensables en ese empeño es contar con la apoyatura bibliográfica necesaria para esa tarea.

La complejidad y los cambios de perspectiva del área, los nuevos aportes respecto de los procesos intrínsecos al funcionamiento neural que nos proporcionan los desarrollos en las neurociencias contemporáneas indujeron a introducir propuestas de una nueva nomenclatura psicofarmacológica.

En consecuencia, tanto por cubrir con creces las necesidades de la formación psiquiátrica actual en el tema, como por incluir las novedades mencionadas, esta obra, que ha probado ser, a lo largo del tiempo, una herramienta indispensable para una prescripción medicamentosa fundamentada y prudente, incorporando al arte terapéutico, la dosis necesaria de conocimientos científicos y éticos necesarios, era esperada y necesaria.

Entre las cualidades y antecedentes que posee la autora se destacan su seriedad científica, su dedicación al trabajo hospitalario, que llevó a merecer altas responsabilidades institucionales en el Hospital de Emergencias Psiquiátricas "Torcuato de Alvear" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, su profusa labor docente con los psiquiatras en formación, el éxito de su Curso Superior de Psicofarmacología clínica que viene dictando en el Instituto Superior de Postgrado de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), que convoca alumnos argentinos y de otros países de la región, y su continua actualización en psicofarmacología, sumada a una rica experiencia clínica en el ámbito hospitalario y en la consulta privada, que alimentan una reflexión y una valoración muy ponderada en la utilización del recurso farmacológico, en articulación con las demás maniobras, psicoterapias.

péuticas y socioterapéuticas que requiere la práctica psiquiátrica. Las sucesivas ediciones de este libro y la aceptación que ha obtenido son prueba fehaciente de estas afirmaciones.

Una vez más, como en la anterior edición, Gabriela Jufe estuvo acompañada para la realización de este libro por brillantes colegas como Julián Bustin, Irene Elenitza, Sergio Halsband, Silvina Mazaira y Federico Rebok.

El éxito que desde las anteriores ediciones ha tenido *Psicofarmacología Práctica*, obteniendo el reconocimiento del mundo psiquiátrico argentino, y también

del ámbito latinoamericano de la especialidad, lo ha convertido en un texto de referencia y, en nuestro conocimiento, el único de su jerarquía en la bibliografía original de la región.

Por ello, su lectura continuará nutriendo la formación de los nuevos colegas, actualizando la información de los que ya tienen una experiencia en la psiquiatría y ofreciendo una fuente de consulta indispensable para los médicos de otras especialidades necesitados de encontrar información en temas psicofarmacológicos.

[volver al índice](#)